

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1900-1901. — N° 141

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ÉTHÉR DIACÉTIQUE DE LA MORPHINE (HÉROÏNE)

Son action analgésique. Ses rapports avec la morphine.

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 30 Mai 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Émile GANTIN

Né le 25 Mars 1862, à Lyon

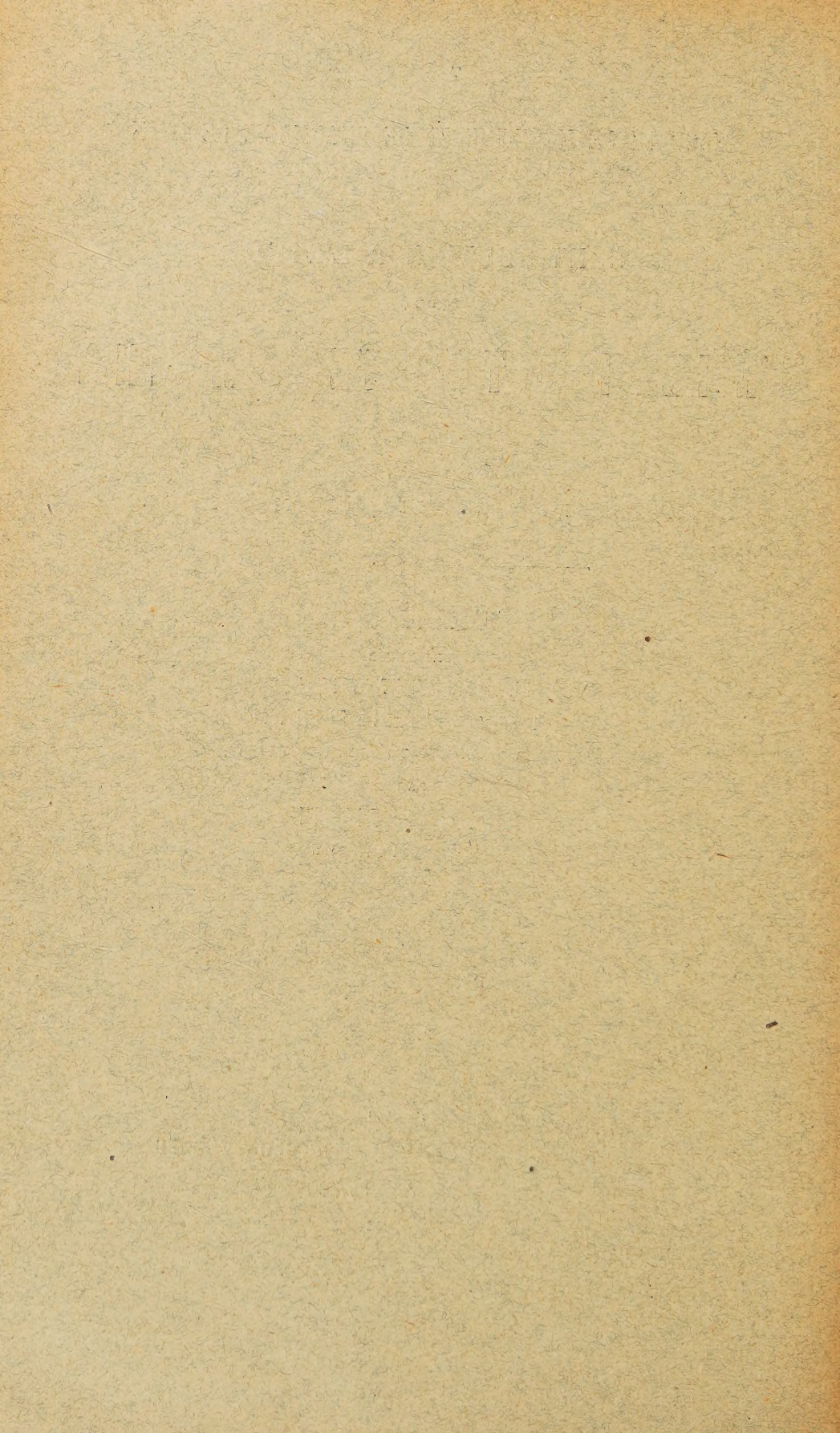


LYON

A REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Mai 1901



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1900-1901. — N° 141

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ÉTHÉR DIACÉTIQUE DE LA MORPHINE (HÉROÏNE)

Son action analgésique. Ses rapports avec la morphine.

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 30 Mai 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Émile GANTIN

Né le 25 Mars 1862, à Lyon



LYON

A REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GÉNTIL, 4

Mai 1901



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN.
LACASSAGNE ASSESSEUR.
CROLAS. QUESTEUR

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUMEAU.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. LÉPINE.
	BONDET.
	BARD.
	PONCET.
	X.
Cliniques chirurgicales.	FOCHIER.
	GAYET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	GAILLETON.
Clinique ophtalmologique.	PIERRET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	MONOYER.
Clinique des maladies mentales.	HUGOUNENQ.
Physique médicale	CAZENEUVE.
Chimie médicale et pharmaceutique.	FLORENCE.
Chimie organique et Toxicologie	LORTET.
Matière médicale et Botanique	TESTUT.
Parasitologie	RENAUT.
Anatomie	MORAT.
Anatomie générale et Histologie.	TEISSIER.
Physiologie.	AUGAGNEUR.
Pathologie interne	MAYET.
Pathologie externe	TRIPPIER.
Pathologie et Thérapeutique générales	POLLOSSON (M.)
Anatomie pathologique.	ARLOING.
Médecine opératoire.	LACASSAGNE.
Médecine expérimentale et comparée.	COURMONT.
Médecine légale	SOULIER.
Hygiène.	CROLAS.
Thérapeutique.	
Pharmacologie	

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes.	LAROYENNE.
---	------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants.	WEILL, agrégé
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Accouchements.	POLLOSSON (A.) —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale.	GANGOLPHE, —
Botanique	BEAUVISAGE. —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	CONDAMIN.	VALLAS.	PAVIOT.
ROQUE.	DEVIC.	SIRAUD.	NOVÉ-JOSSERAND
ROUX.	COLLET.	DURAND.	BÉRARD.
POLLOSSON (A.)	BOYER.	DOYON.	SAMBUC.
ROCHET.	BARRAL.	PIC.	BORDIER.
ROLLET.	MOREAU.		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. SOULIER, Président ; BOYER, Assesseur ;
MM. BARRAL et DOYON, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

INTRODUCTION

A notre époque, les remarquables découvertes de la chimie n'ont pas seulement des conséquences pratiques dans l'industrie, mais elles enrichissent, pour ainsi dire chaque jour, la thérapeutique de médicaments nouveaux, comme il est facile de s'en convaincre par la lecture des publications périodiques qui ont particulièrement en vue ce côté des sciences médicales. Cela n'est assurément pas fait pour nous étonner. Malgré les découvertes et les progrès que ces sciences ont fait depuis quelques années, la médecine est encore trop souvent impuissante à guérir et à soulager.

Parmi les remèdes nouveaux, il est un choix à faire. Les uns, soit à cause des dangers qu'ils présentent, soit à cause de leur peu d'efficacité, tombent rapidement dans l'oubli. Il en est d'autres, au contraire, qui révèlent des qualités sérieuses et rendent des services incontestables en clinique; pour cette raison, ils semblent devoir rester en thérapeutique. Nous n'avons qu'à

rappeler à ce propos le succès de l'antipyrine et du salicylate de soude.

Dans ce travail, entrepris sous l'inspiration de M. le Dr Guinard, nous avons étudié un dérivé de la morphine récemment lancé dans la pratique, la diacétyle-morphine ou héroïne. Il ne s'agit pas, à proprement parler, d'un médicament nouveau, mais d'une morphine dont les électivités sur les centres nerveux sont modifiées.

Préparée pour la première fois par la fabrique de couleurs Bayer et C^{ie} d'Elberfeld, elle fut d'abord essayée avec succès comme agent sédatif dans les maladies des voies respiratoires par quelques médecins en Allemagne, puis en France, où elle a fait le sujet de la remarquable thèse de M. Bougrier. Peu après, quelques tentatives heureuses furent faites avec l'héroïne pour obtenir des effets analgésiques, mais elles restèrent, au moins en France, à l'état isolé, et ne donnèrent pas lieu à un travail analogue à celui de M. Bougrier sur les propriétés sédatives respiratoires du médicament.

Dans cette étude, après avoir mentionné rapidement les premières expériences physiologiques sur les animaux et rapporté les résultats obtenus en clinique, tant au point de vue respiratoire qu'au point de vue nervin, nous nous sommes efforcé de mettre en lumière les propriétés pharmacodynamiques de la diacétyle-morphine sur le système nerveux, et nous l'avons rap-

prochée de deux corps avec lesquels elle offre chimiquement des liens de parenté étroits, l'amorphe et la morphine. Abordant ensuite la partie clinique, nous avons étudié les effets analgésiques du médicament et ses inconvénients, et nous l'avons comparé à ce double point de vue à la morphine. Enfin, nous avons terminé par deux courts chapitres, l'un relatif au traitement de la morphinomanie par l'héroïne, l'autre relatif aux doses.

Avant d'entrer dans notre sujet, nous tenons à remercier M. le Professeur Soulier, qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous lui adressons l'hommage de notre profonde gratitude.

Nous avons également une dette de reconnaissance envers M. le D^r Guinard, chef des travaux pratiques à la Faculté, qui nous a inspiré le sujet de notre thèse et guidé de ses conseils pour mener à bonne fin ce modeste travail.

Enfin, nous adressons également tous nos remerciements à M. le D^r Jean Artaud, qui nous a communiqué ses observations personnelles, qui font la base de cette étude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ÉTHÉR DIACÉTIQUE DE LA MORPHINE
(HÉROÏNE)

SON ACTION ANALGÉSIQUE. SES RAPPORTS AVEC LA MORPHINE

I

ÉTUDE SUR LA DIACÉTYLE-MORPHINE

Caractères généraux. — Historique. — Son emploi dans les maladies de l'appareil respiratoire. — La diacétyle-morphine ou héroïne se présente sous l'aspect d'une poudre blanche, cristalline, très fine, inodore, de saveur légèrement amère et d'une réaction alcaline. Son point de fusion est 171 à 172 degrés. Elle est à peu près insoluble dans l'eau, mais très facilement soluble dans l'eau acidulée et les solutions acides, dans le chloroforme et la benzine, faiblement dans l'alcool et dans l'éther. Les alcalis, l'ammoniaque et les carbonates alcalins la déplacent de ses solutions. Elle se décompose sous l'influence des acides forts à chaud, en donnant de l'acide acétique.

Une solution de diacétyle-morphine dans l'acide chlorhydrique, dont le titre est égal à celui du suc gastrique normal, maintenue pendant plusieurs heures dans une étuve à la température du corps, ne présente pas de changements. Il est permis de conclure de cette

expérience que l'héroïne ne se décompose pas dans l'estomac en morphine et en acide acétique.

La diacétyl-morphine donne naissance à des sels acides et à des sels neutres. Parmi ces derniers, le chlorhydrate d'héroïne est employé en thérapeutique à cause de sa très grande solubilité dans l'eau. C'est une poudre blanche présentant à peu près les mêmes caractères physiques que l'héroïne, mais elle s'en distingue par son point de fusion plus élevé, 230 à 231 degrés.

Au point de vue chimique, l'héroïne constitue l'éther diacétique de la morphine. Elle diffère de cette dernière par la substitution de deux groupes acétyles aux groupes hydroxyles.

Ses propriétés chimiques ont été étudiées par G. Wessenberg.

Dreser d'Elberfeld a le premier entrepris une série de recherches sur les propriétés physiologiques et pharmacodynamiques de la diacétyl-morphine. Ses expériences sur le lapin ont démontré que cette substance, à la dose de 1 milligramme, déterminait à la fois un ralentissement marqué des mouvements respiratoires et une amplitude plus grande des inspirations, ayant pour résultat de rendre la ventilation pulmonaire plus complète. Outre ces deux actions primordiales sur le poumon, l'héroïne possède encore la faculté d'augmenter la puissance des muscles respiratoires et celle de diminuer la consommation d'oxygène, sans abaisser la quantité de ce gaz contenue dans le sang et sans altérer la sensibilité du centre bulbaire respiratoire envers son excitant naturel, l'acide carbonique. D'après Dreser,

l'héroïne est beaucoup moins toxique que la codéine chez le lapin. Le ralentissement de la respiration se produit chez cet animal avec des doses de 1 milligramme d'héroïne et de 1 centigramme de codéine. Or, la dose toxique est de 1 centigramme pour les deux substances. Il en résulte donc que la première est dix fois moins toxique que la seconde.

Dreser a constaté chez l'homme les mêmes phénomènes de ralentissement de la respiration et d'augmentation d'amplitude des inspirations ; il a de plus signalé l'efficacité de la diacétyl-morphine contre la toux.

D'autres physiologistes, après Dreser, ont étudié l'action de l'éther diacétique de la morphine sur les animaux. MM. Paulesco et Géraudel, dans le *Journal de médecine interne* (1899), M. Guinard, dans la thèse de Saint-Martin, ont confirmé les résultats mentionnés précédemment. Quelques expérimentateurs cependant les ont mis en doute.

Pour Harnack, l'héroïne, loin d'augmenter l'énergie des muscles de la respiration, exerce sur eux une action débilitante, Santesson de Stockholm, Winternitz, Lewandowsky sont arrivés à des conclusions semblables. Malgré les affirmations de ces derniers auteurs, il semble qu'on peut se rattacher à l'opinion de Dreser et considérer les résultats qu'il a obtenus comme des faits acquis. D'ailleurs, la thérapeutique lui a donné pleinement raison, ainsi que nous allons le montrer dans ce qui va suivre ; la majorité des cliniciens qui ont employé l'héroïne dans les maladies des voies respiratoires, ont obtenu des résultats satisfaisants et la considèrent éomme un médicament des plus énergiques.

L'Héroïne dans les maladies des voies respiratoires.

— Les travaux de Dreser furent le point de départ d'une série d'expériences cliniques et d'applications à la thérapeutique des maladies de l'appareil respiratoire. Floret, le premier, essaya l'héroïne à la polyclinique de la fabrique de couleurs d'Elberfeld, dans environ cent soixante cas de tuberculose pulmonaire, bronchite aiguë, bronchite chronique avec emphysème, asthme coqueluche, et complications pulmonaires de la grippe. Chez la plupart de ses malades, il constata à la fois une diminution très rapide de la dyspnée et de la toux, une expectoration plus facile grâce à l'accroissement de l'énergie des muscles respiratoires, une amélioration de l'état général et un abaissement de la température. L'héroïne a présenté en particulier la propriété de diminuer le nombre et la fréquence des accès dans l'asthme et dans la coqueluche, les douleurs thoraciques et les sueurs nocturnes dans la phtisie pulmonaire. Dans ses nombreuses observations, Floret n'a vu que deux ou trois fois de légers accidents consistant en vertiges et céphalée. Il considère le nouveau médicament comme supérieur à la morphine et à la codéine dans le traitement des affections broncho-pulmonaires.

A peu près à la même époque, au mois de juillet 1898, Strube fit, de son côté, des recherches sur la valeur thérapeutique de l'héroïne, à la clinique du professeur Gerhardt à Berlin. Ses observations, qui portent sur cinquante malades environ, confirment entièrement les conclusions de Floret. Elles concernent principalement des tuberculeux. Les effets de la médication se manifestaient par une sédation rapide des troubles res-

piratoires, accompagnée d'un certain état d'engourdissement suivi de sommeil. La dose employée était de 2 à 3 centigrammes en vingt-quatre heures, sous forme de pilules ou de prises de 5 milligrammes à 1 centigramme. Dans aucun cas il ne s'est montré des accidents.

Léo, de Bonn, considère la diacétyle-morphine comme un véritable remède spécifique dans l'emphysème et les maladies des bronches accompagnées de dyspnée, et compare son action sur le poumon à celle de la digitale sur le cœur. L'allongement de l'inspiration, en permettant la pénétration d'une plus grande quantité d'air dans les alvéoles pulmonaires, à travers les bronches tuméfiées et rétrécies, donne la raison des propriétés anti-dyspnéiques si remarquables du médicament. En revanche, il n'a pas observé les résultats heureux que Floret et Strube ont obtenus dans le traitement de la toux et, sous ce rapport, l'effet lui a toujours paru inférieur à celui de la morphine et de la codéine. En ce qui concerne les doses, Léo conseille de ne pas dépasser 5 milligrammes à la fois, deux ou trois fois par jour. A la suite de l'absorption de 1 centigramme, il a vu survenir des nausées, des vertiges et, dans un cas, une syncope. Même avec 5 milligrammes, il a constaté chez certains malades un peu d'état nauséux et de la céphalée. Comme préparation, il recommande tout particulièrement l'association de l'héroïne à l'iodure de potassium.

Julius Weiss, de Vienne, a employé l'héroïne avec succès dans la bronchite aiguë, la bronchite chronique, la tuberculose, et dans deux cas de complications pul-

monaires secondaires à des affections du cœur. Comme Floret, il a constaté l'abaissement de la température chez les tuberculeux.

Beketoff, de Vienne, a observé une action calmante très nette sur la toux et la dyspnée des tuberculeux sous l'influence de l'administration de l'héroïne à la dose de 25 milligrammes par jour, en poudre ou en pilules, mais, contrairement à Julius Weiss, il n'a pas eu de résultats dans la dyspnée d'origine cardiaque. Grâce à ses propriétés sédatives sur la toux, l'héroïne peut être employée d'une manière efficace dans le traitement des hémoptysies et de l'insomnie dépendant de troubles respiratoires, mais elle a peu d'effet dans l'insomnie par excitation cérébrale. Elle n'exerce aucune modification sur le cœur et la pression sanguine, et ne semble pas déterminer de troubles gastro-intestinaux, ni de phénomènes d'accoutumance.

Holtkamp, dont les observations portent sur cent quatre-vingts malades, considère l'héroïne comme un médicament tout à fait extraordinaire, bien supérieur à la morphine, non seulement par la rapidité et la sûreté de son action, mais avant tout par l'absence de phénomènes accidentels fâcheux. Outre son action calmante sur les troubles de l'appareil respiratoire, l'éther diacétique de la morphine est doué de propriétés analgésiques très énergiques dans les affections douloureuses, et de propriétés sédatives générales dans les cas de nervosisme.

Runkel, de Bonn, dans un travail récent, a publié les résultats des nombreuses observations qu'il a eu l'occasion de faire pendant deux années consécutives,

en employant systématiquement l'héroïne dans les affections des voies respiratoires chez les enfants. Dans le plus grand nombre de cas, l'action calmante sur la toux a été évidente, mais l'action hypnotique a été encore plus marquée et se manifestait par un profond sommeil survenant au bout de vingt à trente minutes.

Tauszch de Budapest, Turnauer de Vienne, Morris, Manges de New-York ont également obtenu des résultats satisfaisants dans le traitement des affections pulmonaires, en particulier de la tuberculose.

Tous les observateurs mentionnés jusqu'ici ont employé l'héroïne à l'intérieur sous forme de médicament pris par la bouche ; Eulenburg de Berlin a eu le premier l'idée de l'administrer en injections sous-cutanées. Pour cela, il s'est adressé, non pas à l'héroïne insoluble dans l'eau, mais à un de ses sels neutres, le chlorhydrate d'héroïne, très facilement soluble. Ses expériences, sur lesquelles nous nous proposons de revenir un peu plus loin, ont porté tout particulièrement sur les propriétés analgésiques de l'héroïne, mais elles lui ont permis de confirmer son action spéciale sur les troubles respiratoires.

Pour être complet dans cet aperçu historique, il est nécessaire de citer encore les noms de Dali, Einhorn, Freudenthal, Wierzebecki, Klink, Pollac, Wiesner, Fulton, Medea, dont les travaux ont été publiés dans différentes revues de médecine allemandes et américaines. D'une manière générale, tous ces auteurs sont d'accord pour reconnaître les propriétés calmantes de la diacétyl-morphine sur la toux et la dyspnée, et arri-

vent à peu près aux mêmes conclusions que ceux dont nous venons d'analyser les travaux.

Les observations publiées en France sur l'emploi de l'éther diacétique de la morphine dans les maladies des voies respiratoires sont relativement restreintes. Au mois d'octobre 1899, le Dr Clemente Ferreira a rapporté à la Société de thérapeutique six observations personnelles de traitement par le chlorhydrate d'héroïne à la dose de 5 milligrammes chez un enfant atteint de coqueluche, et de 1 à 2 centigrammes chez des adultes atteints d'asthme, de tuberculose et de bronchite grippale. La toux et la dyspnée ont été constamment calmées, sans qu'il se produisît aucun accident.

A peu près à la même époque, le professeur Manquat a signalé à la même Société les observations de deux de ses malades traités par l'héroïne. Dans les deux cas, le médicament amena le soulagement de la dyspnée, sans provoquer ni troubles digestifs, ni constipation, ni l'état d'énervement que produit d'ordinaire la morphine, mais l'action sur la toux ne fut pas très marquée (peut-être à cause de l'insuffisance de la dose. 1 centigramme dans un cas, 6 milligrammes dans l'autre).

Le Dr Paulesco a relaté dans le *Journal de médecine interne* (décembre 1899) l'observation d'un homme affecté d'un anévrisme de l'aorte avec crises de suffocation, qui fut très notablement soulagé par l'administration de 1 à 2 centigrammes d'héroïne.

M. Rougrier, dans sa thèse consacrée à l'héroïne, a étudié cette substance au triple point de vue chimique,

physiologique et thérapeutique. Après avoir exposé en détail les expériences de Dreser sur le lapin, il a rapporté les résultats de ses propres observations faites au lit du malade. Dans cinquante cas d'affections broncho-pulmonaires, y compris plusieurs cas de coqueluche chez des enfants, il n'a eu que trois insuccès. Une seule fois, il vit des accidents, d'ailleurs sans gravité, à la suite d'une dose de 4 centigrammes. Parfois, il survenait un peu de constipation cédant très facilement aux laxatifs. Il a encore constaté, comme Floret et Holtkamp l'abaissement de la température et la diminution des sueurs nocturnes chez les phtisiques.

M. Morel-Lavallée a essayé sur lui-même l'héroïne dans le but de combattre un accès d'asthme. Ce soulagement se produit assez rapidement, cependant moins vite qu'avec la morphine.

En résumé, de l'aveu unanime des cliniciens qui en ont fait usage, l'éther diacétique de la morphine doit être considéré comme un excellent médicament dans les maladies des voies respiratoires, qui a suffisamment fait ses preuves, et dont les succès justifieraient l'emploi dans la thérapeutique courante. Nous nous proposons, dans ce travail, d'en faire l'étude au point de vue de son influence sur le système nerveux, et principalement de son action analgésique.

Un mot encore sur les recherches physiologiques et pharmacodynamiques qui ont été faites après les remarquables expériences de Dreser.

MM. Paulesco et Géraudel ont expérimenté l'héroïne chez le lapin, et ont constaté les phénomènes déjà

vus par Dreser, c'est-à-dire le ralentissement de la respiration avec augmentation d'amplitude des inspirations; ils ont de plus observé des modifications du rythme consistant en une série de mouvements respiratoires, séparés par pauses expiratoires.

M. Guinard, dans le *Journal de physiologie et de pathologie générales* (septembre 1899) et surtout dans la thèse de Saint-Martin, a longuement étudié, chez plusieurs espèces animales, le mode de réaction des divers appareils de l'organisme en présence de l'héroïne, principalement du système nerveux central, du cœur et du poumon, et a déterminé l'équivalent toxique de cette substance. Ses nombreuses expériences lui ont permis d'établir les différences essentielles qui existent entre la morphine et son éther diacétique, au point de vue de leurs propriétés physiologiques.

Enfin, le Dr Impens, de Bruxelles, a fait une étude comparative de la morphine et de ses dérivés : la péronine, la dionine et l'héroïne. Il arrive à cette conclusion que la dernière est à la fois la plus énergique et la moins toxique de ces quatre substances pour l'appareil respiratoire, qu'il s'agisse de l'animal (lapin) ou de l'homme.

II

ACTION DE L'HÉROÏNE SUR LE SYSTÈME NERVEUX. SES ÉLECTIVITÉS COMPARÉES A CELLES DE LA MORPHINE ET DE L'APOMORPHINE.

Nous venons de voir que l'héroïne a été employée avec succès comme agent thérapeutique dans les maladies des voies respiratoires, grâce à son action sédative si énergique sur les organes de la respiration bien mise en lumière par Dreser ; mais ce n'est pas sa seule propriété, elle possède une action non moins remarquable sur le système nerveux. La proche parenté qui existe, au point de vue de la constitution chimique, entre la morphine et son éther diacétique, devait naturellement appeler les recherches dans ce sens.

Action de l'héroïne sur le système nerveux chez les animaux. — M. Guinard a le premier entrepris toute une série de recherches expérimentales sur les animaux. Elles ont été publiées dans différentes communications faites à la Société de biologie, dans le *Journal de physiologie et de pathologie générales* et dans la thèse de M. Saint-Martin. Nous croyons utile de les rappeler ici brièvement.

L'héroïne, comme la morphine, produit des effets qui varient avec les animaux sur lesquels on opère. Chez certaines espèces telles que l'âne, le cheval, la chèvre, le chat, elle joue le rôle d'excitant; chez d'autres, telles que le chien, le cobaye, le lapin, elle possède une action déprimante et narcotique, mais qui est loin d'être aussi marquée que celle de la morphine. En effet, chez le chien, à faible dose, elle produit une légère parésie du train postérieur et un sommeil peu profond, plutôt un assoupissement, suivi d'un réveil simple, sans état d'abrutissement. Vient-on à élever la dose, on n'obtient pas un sommeil plus profond, mais un état d'agitation et d'hyperexcitabilité se traduisant par des phénomènes convulsifs et en même temps par une accentuation des symptômes parétiques.

Il existe donc une différence capitale entre l'action de la morphine et celle de l'héroïne. Celle-ci est loin d'avoir des propriétés hypnotiques aussi marquées que la première. Avec la morphine, l'élévation des doses augmente l'intensité du sommeil, le réveil est suivi d'un état d'abrutissement particulier.

Cette variété dans les effets de ces deux substances correspond à une variété dans la localisation de leur action. La morphine agit surtout sur le cerveau, l'héroïne sur les centres bulbo-médullaires.

Des expériences faites parallèlement avec l'héroïne et la morphine, sur des grenouilles décapitées en arrière du bulbe, ont confirmé l'influence prédominante de l'éther diacétique sur la moelle épinière. Dans les deux cas, on voit survenir des phénomènes convulsifs, mais ils sont plus précoces et plus intenses avec l'héroïne.

M. Guinard a encore fait une remarque d'une importance capitale par ses conséquences au point de vue thérapeutique. Le pouvoir analgésique de l'héroïne, comparé à celui de la morphine, lui a toujours paru plus marqué. Des chiens soumis à des expériences de laboratoire, qui reçoivent préalablement de l'héroïne, manifestent des phénomènes de réaction douloureuse moins intenses que ceux qui reçoivent une dose correspondante de morphine dans des circonstances semblables. Les considérations que nous venons d'exposer ne permettent pas d'expliquer cette particularité par une action sur les centres sensitifs, mais bien plutôt par une action sur les nerfs périphériques plus énergique que celle de la morphine.

L'héroïne, par ses électivités particulières sur les centres bulbo-médullaires, présente quelque analogie avec la dionine, un autre dérivé de la morphine étudié dans ces derniers temps.

Ces constatations ont donné à M. Guinard l'idée de remplacer, au moins dans certains cas, la morphine par son éther diacétique. On pouvait espérer de cette substitution un double avantage en clinique : l'augmentation de l'action analgésique dans les maladies douloureuses et la diminution des effets sur le cerveau.

Cette idée était parfaitement justifiée. Si la morphine est un des médicaments les plus actifs contre la douleur, elle n'est pas dépourvue d'inconvénients. Elle provoque parfois des troubles du côté de l'appareil digestif, se traduisant par des nausées, des vomissements, de la constipation et, du côté du cerveau, elle laisse souvent après elle un état d'abrutissement et de

prostration très pénible. Chez certains sujets, elle est mal tolérée. Enfin, son usage prolongé nécessite l'élévation progressive des doses, par suite du phénomène de l'accoutumance, et expose les malades aux dangers de la morphinomanie. Sa supériorité comme analgésique constitue, pour ainsi dire, une contre-indication de son usage dans les affections chroniques douloureuses et en dehors des maladies aiguës, telles que la colique hépatique, la colique néphrétique, où elle est indiquée d'une façon tout à fait passagère, elle trouve sa véritable application à la période ultime des maladies à grandes douleurs comme le cancer.

La morphine, la diacétyl-morphine et l'apomorphine. Les électivités nerveuses centrales de ces trois médicaments. — Nous avons insisté, au début de ce travail, sur ce fait que la diacétyl-morphine n'est pas en réalité un médicament nouveau, mais une morphine dont les électivités sur les centres nerveux sont modifiées. Ces deux corps appartiennent à un même groupe, qu'on les considère au point de vue chimique ou au point de vue pharmaco-dynamique. On retrouve dans l'héroïne la plupart des propriétés physiologiques de la morphine, avec quelques modifications, qui font que les deux substances, tout en étant très voisines, ne sont pas absolument identiques. Le même rapprochement ne s'impose-t-il pas pour un autre dérivé de la morphine, l'apomorphine? M. Guinard l'a démontré d'une façon évidente dans sa thèse. « Toutes les manifestations de l'apomorphine, dit-il, ne sont que la reproduction ou la simple modification de propriétés qu'on

peut retrouver dans les effets de la morphine. » Il en est exactement de même pour la diacétyle-morphine.

Pour établir l'exactitude du fait que nous venons d'énoncer, il est nécessaire d'envisager la question à un point de vue très général, et de faire une étude de pharmacodynamie comparée dans les différentes espèces animales. Ces substances ne déterminent pas chez tous les animaux des effets identiques. La morphine, qui possède des actions dépressives chez les uns, est un excitant chez les autres ; l'apomorphine fait vomir le chien, mais n'entraîne aucune manifestation nauséuse apparente chez le bœuf. Enfin, si on limite ses recherches à l'espèce humaine, où l'on est obligé de se tenir dans les limites des doses thérapeutiques, on ne saisit pas nettement les rapprochements essentiels.

Étudions tout d'abord les électivités cérébrales de chacune de ces substances. La morphine est le type des agents cérébraux, le poison par excellence de la vie psychique chez la plupart des mammifères, à l'exception toutefois de la chèvre, dont le cerveau présente une résistance particulièrement remarquable à l'action de cet alcaloïde, mais ses effets ne sont pas identiques dans toutes les espèces. Dans une première catégorie d'animaux, après quelques signes d'excitation passagère, elle détermine des influences dépressives et entraîne un sommeil lourd et d'autant plus profond que les doses sont plus élevées. Tel est le cas du chien, du lapin, du cobaye. C'est à ce groupe qu'appartient l'homme, qui est de beaucoup le mammifère le plus sensible à l'action de la morphine, sans doute parce

que les centres cérébraux et psychiques atteignent chez lui le maximum du développement. Dans une seconde catégorie, elle est surtout excitante, détermine une sorte d'ivresse agitante et jamais un véritable sommeil. C'est ce qu'on observe chez le cheval, l'âne, le bœuf, le chat, la chèvre, etc.

Avec la diacétyle-morphine, on constate les mêmes effets sur les centres cérébraux, mais sous une forme atténuée. Le même groupement s'impose, d'une part les animaux excités, d'autre part les animaux déprimés, et dans chacune de ces catégories, on retrouve les mêmes espèces qu'avec la morphine. Nous avons déjà signalé chez le chien, qu'on peut considérer comme le type des animaux du dernier groupe, la différence entre les influences hypnotiques de la morphine et celles de son éther diacétique, ainsi que les effets des doses élevées d'héroïne, qui loin d'augmenter le sommeil, provoquent un état d'hyperexcitabilité, dû en grande partie aux influences bulbo-médullaires du médicament. Chez l'homme, l'héroïne exerce également des actions déprimantes sur le cerveau, mais qui n'ont pas l'intensité de celles de la morphine.

L'apomorphine, de son côté, donne lieu à certaines manifestations d'ordre cérébral, qui rappellent celles de la morphine sans en avoir l'intensité. Chez l'homme, elles paraissent plutôt déprimantes ; parfois on a observé du collapsus, et généralement, après le vomissement, il survient un impérieux besoin de dormir. Chez les animaux, y compris le chien, les influences cérébrales sont plutôt excitantes ; elles se traduisent par des troubles psychiques, de l'effarement.

des hallucinations, un sentiment de crainte exagérée, rappelant les phénomènes cérébraux qui surviennent chez les espèces excitées par la morphine.

En résumé, la morphine est une substance dont les électivités cérébrales l'emportent sur celles de l'apomorphine et de l'héroïne. Cependant ces deux dernières ne sont pas dépourvues de toute action sur les centres cérébraux et psychiques ; les recherches pharmacodynamiques comparées démontrent qu'on retrouve en elles, à peu près les effets de la morphine, mais avec une atténuation notable.

Le rapprochement que nous venons de faire au sujet des électivités cérébrales de la morphine et de ses deux dérivés est peut-être encore plus frappant, quand on étudie leurs électivités bulbo-médullaires. Seulement ici, les actions prédominantes ne se présentent pas dans le même ordre. La morphine, en subissant les modifications chimiques qui la transforment en diacétylemorphine et en apomorphine, perd une partie de ses propriétés sur les centres cérébraux, mais elle augmente notablement ses affinités sur les centres bulbo-médullaires.

L'analyse des symptômes produits par la morphine chez les animaux démontre qu'elle possède des actions non douteuses sur ces derniers centres, qu'on observe dans toute leur netteté chez les animaux non endormis. Chez les animaux endormis, la suspension du pouvoir modérateur du cerveau, en exagérant la réflectivité du bulbe et de la moelle, vint renforcer les effets directs du poison sur les cellules nerveuses.

Certains centres bulbaires sont nettement influencés

par la morphine, qui produit sur eux des phénomènes d'excitation. Tels sont le centre nerveux, les centres sécréteurs, le centre des mouvements de mastication, correspondant au noyau moleur du trijumeau, le centre convulsif. Un des premiers symptômes du morphinisme chez le chien est la nausée, suivie assez souvent de vomissements. Elle s'accompagne d'hypersecretion salivaire ou sudorale, très abondante chez certaines espèces. Chez les animaux non endormis, comme la chèvre, le cheval, le bœuf, on constate des mouvements incessants de la mâchoire, un besoin de mordiller les objets qui se trouvent à leur portée, puis un mouvement de va et vient de tout le corps, des piétinements ayant un caractère d'automatisme, qui indiquent clairement que le cerveau ne prend aucune part à leur production.

Les centres médullaires sont également atteints. Indépendamment de l'hyperexcitabilité médullaire, qui chez certains animaux se caractérise par un état de raideur et de semi-contraction qui gêne la locomotion et fait que les sujets semblent marcher sur des piquets, il existe chez le chien des manifestations dépressives, se traduisant par de la parésie du train postérieur et l'attitude spéciale dite hyénoïde, bien décrite par Cl. Bernard. Il y a donc chez ce dernier, à la fois des influences excitantes et des influences parésiastes sur les centres bulbo-médullaires, qui semblent indépendantes les unes des autres et démontrent la complexité des actions de l'alcaloïde sur le système nerveux.

Une autre preuve des électivités bulbaires de la mor-

phine est son action paralysante sur les centres de la circulation et de la respiration.

Enfin, à haute dose, la morphine exerce une action convulsivante chez tous les animaux, sauf chez l'homme, chez lequel elle semble faire défaut. On a expliqué cette exception par la paralysie du cerveau, qui survient et entraîne la mort avant que les phénomènes convulsifs aient eu le temps d'apparaître. Ces manifestations sont encore d'ordre bulbo-médullaire et tout particulièrement sous la dépendance des centres convulsifs du bulbe. Le cerveau n'y prend aucune part. L'ablation de cet organe chez les animaux précipite les convulsions.

Toutes ces manifestations d'origine bulbo-médullaire se retrouvent dans l'apomorphine, en général avec des caractères d'exagération. D'abord le vomissement, inconstant avec la morphine, devient, avec son dérivé, le phénomène prédominant chez certaines espèces, à tel point qu'on peut le considérer comme le type des vomitifs par action directe sur le bulbe. Les effets d'excitation sur les centres masticateurs, le mâchonnement, le mordillement, déjà très évidents avec la morphine, sont ici encore plus manifestes. Il en est de même pour le besoin de mouvement, l'agitation incessante. L'hypersécrétion salivaire et sudorale s'observe avec les deux substances. Enfin, sous l'influence des doses élevées, on voit survenir des phénomènes convulsifs par excitation directe du bulbe, mais avec cette différence qu'ils sont plus précoces et plus intenses avec l'apomorphine. Les manifestations dépressives de la morphine, la faiblesse et la

parésie du train postérieur, si accentuées dans certaines espèces, se retrouvent avec son dérivé et apparaissent au milieu des actions stimulantes. Elles complètent ainsi les points de ressemblance entre les deux substances.

En somme, la caractéristique prédominante de l'apomorphine est l'excitation des centres nerveux. Elle rappelle, suivant la remarque de M. Guinard, l'action de la morphine chez les animaux non endormis.

Avec la diacétyle-morphine on constate, à peu de chose près, la plupart des manifestations d'origine bulbo-médullaire que nous venons d'étudier, mais si on les compare à celles de la morphine, on voit que certains effets déprimants paraissent renforcés. D'abord l'action nauséuse est tout à fait exceptionnelle, les vomissements sont très rares. Le centre bulbaire, si vivement excité par l'apomorphine, paraît plutôt paralysé. Les phénomènes de parésie du train postérieur, qui déterminent l'attitude hyénoïde, sont encore plus accentués qu'avec la morphine et augmentent avec les doses. Chez le chien, au lieu d'observer des effets stimulants sur le noyau moteur du trijumeau se traduisant par du mâchonnement, les muscles masticateurs ainsi que certains muscles de la face sont assez souvent frappés de paralysie. Cependant, chez la chèvre, le besoin de mordiller les objets à sa portée semble constant.

Le renforcement des actions parésiantes n'est bien manifeste que chez les animaux déprimés par l'héroïne, chez les autres les actions stimulantes prédominent et ne paraissent pas présenter des différences essentielles avec celles de la morphine.

Enfin, il est un point sur lequel la diacétyle-morphine se rapproche de l'apomorphine. Nous avons dit plus haut que les actions convulsivantes de cette dernière étaient plus énergiques que celles de la morphine. L'expérience a montré qu'il en était de même pour l'héroïne. Aux fortes doses, les phénomènes convulsifs apparaissent en même temps que les symptômes de parésie s'aggravent. Il y a donc, comme pour la morphine, indépendance entre ces deux sortes d'actions opposées sur les centres bulbo-médullaires. L'apomorphine et l'héroïne sont plus convulsivantes que la morphine.

L'étude détaillée des actions de la diacétyle-morphine, de l'apomorphine et de la morphine sur les centres nerveux met en lumière les liens de parenté étroits qui existent, au point de vue pharmacodynamique, entre les trois médicaments. En conséquence, la proposition que M. Guinard a émise dans sa thèse au sujet de l'apomorphine et que nous avons mentionnée plus haut, s'applique avec non moins de justesse à l'héroïne : *Toutes les manifestations de la diacétyle-morphine ne sont que la reproduction ou la simple modification de propriétés qu'ont peut retrouver dans la morphine.*

III

ESSAIS DE LA DIACÉTYLE-MORPHINE EN CLINIQUE COMME MÉDICAMENT ANALGÉSIQUE

Avant les remarquables travaux de M. Guinard, quelques médecins, particulièrement en Allemagne, avaient essayé l'héroïne comme médicament sédatif du système nerveux, et l'avaient substituée à la morphine dans certaines affections douloureuses. Les résultats ont été, dans la majorité des cas, tout à fait encourageants.

Cependant le professeur Léo, de Bonn, un des premiers qui aient entrepris des recherches dans ce sens, considère la diacétyle-morphine comme bien inférieure à la morphine. Dans plusieurs cas de sciatique, de névralgies du trijumeau, etc., les douleurs n'ont été nullement diminuées, ou seulement d'une façon insignifiante.

Eulenburg, de Berlin, a pratiqué près de trois cents injections de chlorhydrate d'héroïne (facilement soluble dans l'eau) à la dose de 5 milligrammes à 1 centigramme par injection. Dans les affections douloureuses des genres les plus divers, comme la névralgie du trijumeau, la névralgie intercostale, le rhumatisme musculaire et articulaire, etc., il a constaté les mêmes effets

palliatifs qu'avec des doses plus élevées de morphine, et s'en est assuré en employant alternativement dans certains cas les deux médicaments. Les piqûres ne sont pas douloureuses et ne donnent lieu à aucun accident. Dans deux cas seulement, où il avait dépassé la dose de 1 centigramme, il a vu se produire des phénomènes analogues à ceux qui ont été signalés depuis par d'autres observateurs, et consistant en nausées, vertiges, malaise général sentiment de faiblesse et de lassitude. Enfin il a essayé chez deux malades de substituer l'héroïne à la morphine dans le but de guérir la morphinomanie. Les résultats qu'il a obtenus ont été assez satisfaisants pour encourager les cliniciens à faire de nouvelles recherches dans cette voie. Nous reviendrons plus loin sur cette question.

Tauszsch, de Budapest, considère le pouvoir calmant de l'héroïne comme étant souvent supérieur à celui de la morphine dans les névralgies du trijumeau, les névrites diabétiques, l'entéralgie et l'hémicranie.

Holtkamp a publié les résultats d'un certain nombre d'observations personnelles, qui sont tout à fait en faveur de l'action sédative du nouveau médicament sur le système nerveux.

Dans deux cas de sciatique intense, avec un état de prostration marqué, déterminé par les douleurs et l'insomnie, l'héroïne, à la dose de 2 milligrammes et demi toutes les deux heures et de 1 centigramme le soir vers 10 heures, amenait une atténuation considérable des souffrances et permettait le sommeil, sans toutefois produire l'état de dépression psychique que la morphine laisse souvent après elle. Du sixième au

septième jour, les douleurs disparurent complètement.

Dans trois cas de rhumatisme musculaire, l'action analgésique parut évidente, sans cependant pouvoir être regardée comme spécifique.

Dans treize cas de cardialgie, l'effet de l'héroïne comparé à celui de la morphine fut toujours, avec des doses inférieures, plus rapide, plus durable et plus intense.

Enfin, chez cinq malades atteints de nervosisme avec insomnie, le traitement amena une sédation évidente des symptômes d'hyperexcitabilité nerveuse.

Mirlt, à l'Hôpital Marie-Thérèse, à Vienne, a fait sur cinquante malades des recherches sur la valeur analgésique de la diacétyl-morphine en gynécologie. Il employait le médicament sous forme de tampons vaginaux trempés dans une solution de glycérine à 1 pour 1000, sans laisser couler le liquide. Chaque tampon renfermait environ 1 centigramme à 1 centigramme et demi d'héroïne. L'action calmante était des plus manifestes; elle commençait environ un quart d'heure après l'application du tampon, et persistait vingt-quatre à trente-six heures. Dans un quart des cas il vit se produire une légère sensation de lassitude. Les résultats généraux ont été supérieurs à ceux de la solution du chloral à 1 pour 100, employée jusque-là.

Julius Weiss a fait les mêmes constatations dans le traitement de l'angine de poitrine, du lumbago, de la périostite et de la carie dentaire. Il a cependant échoué dans une colique hépatique.

Floret et, après lui, d'autres médecins ont signalé l'efficacité du médicament pour calmer les douleurs

thoraciques de la phtisie pulmonaire. M. Saint-Martin, dans sa thèse, cite également l'exemple d'un tuberculeux souffrant de violents points de côté, qui fut très soulagé par l'administration de 7 milligrammes d'héroïne tous les soirs.

Wiesner, à la clinique du professeur Hacker, à Insbruck, Medea, à l'hôpital Majeur de Milan, ont constaté les effets analgésiques de l'éther diacétique de la morphine.

M. Bardet a rapporté à la Société de thérapeutique (octobre 1899) trois cas personnels relatifs à des malades dyspeptiques. L'héroïne se montra supérieure à la morphine et surtout ne déterminait pas de signes d'intoxication.

M. le Dr Morel-Lavallée a étudié l'action palliative de l'héroïne sur la douleur, dans son travail sur le traitement de la morphinomanie. Quoique douée d'une réelle valeur sous ce rapport, elle lui a paru un peu inférieure à la morphine.

M. le Dr Artaud a publié tout récemment, d'après les données de M. Guinard, un mémoire sur l'emploi de l'éther diacétique de la morphine dans le traitement de la douleur. Ses observations, que nous reproduisons plus loin, sont tout à fait concluantes ; le soulagement a toujours été rapide et durable.

A l'inverse des auteurs précédents, Rosin considère l'héroïne comme un médicament parfois dangereux et le plus souvent inefficace. Sur quarante-huit cas, il n'a obtenu que six fois des résultats positifs, tandis qu'il a vu survenir des nausées, des vomissements, de la céphalée, des vertiges, avec des doses peu élevées.

De cet exposé se dégage le fait suivant, qui ne peut guère être contesté malgré l'opinion contraire de Léo et de Rosier : l'éther diacétique de la morphine est un médicament de grande valeur dans le traitement symptomatique de la douleur.

Les recherches que nous avons entreprises, sous la direction de M. Guinard, ont confirmé cette manière de voir et démontré en clinique ce que la physiologie expérimentale lui avait fait espérer. Nous avons rassemblé les observations d'un certain nombre de malades soumis au traitement par l'héroïne. Dans la plupart d'entre elles le médicament a été administré par la voie hypodermique, dans deux cas seulement par la voie buccale.

Au lieu d'avoir recours au chlorhydrate d'héroïne, à l'exemple d'Eulenburg, on s'est servi d'une solution d'héroïne pure à 1 pour 100, rendue soluble par l'addition d'une petite quantité d'acide chlorhydrique et formulée de la façon suivante :

Héroïne.	1 gramme
Eau de laurier cerise . . .	50 grammes
Eau distillée.	50 —
Acide chlorhydrique . . .	q.s. pour dissoudre.

Chaque seringue de Pravaz contient 1 centigramme d'héroïne. La solution ainsi obtenue est claire et limpide. Jamais elle n'a produit d'accidents locaux. La dose habituelle était d'une demi-seringue par injection, c'est-à-dire 5 milligrammes.

IV

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Clinique de M. le professeur Bondet.

Sciatique aiguë gauche.

Homme, soixante ans. Le malade se présente avec tous les signes classiques de la sciatique et prédominance des phénomènes douloureux pendant la nuit.

23 juin. — A 5 heures du soir, piqûre avec une demi-seringue de Pravaz, d'une solution à 1 pour 100 d'héroïne.

Au moment où la piqûre est faite, le malade est dans un moment d'exaspération douloureuse, le moindre mouvement est impossible.

Cinq ou six minutes après l'injection, la sédation se fait complètement, les mouvements peuvent être exécutés sans aucune douleur.

En même temps surviennent certains symptômes cérébraux accompagnant habituellement l'absorption de l'héroïne par la voie sous-cutanée : éblouissements, vertiges, troubles visuels, brouillards devant les yeux, céphalée en cercle très prononcée. Aucune nausée, pas de vomissements ni de dégoût pour la nourriture.

Ces différents phénomènes se maintiennent environ pendant une heure, puis disparaissent peu à peu sans laisser aucune trace

Sommeil tranquille pendant toute la nuit, sans douleurs, ce qui n'était pas arrivé au malade depuis le début de sa sciatique.

24 juin. — La douleur est revenue le matin, mais très atténuée; dans le jour elle augmente; le soir elle est très intense. Nouvelle injection hypodermique semblable à celle de la veille. La sédation rapide et complète se produit de même. Les phénomènes cérébraux se reproduisent avec une intensité beaucoup moindre et une durée bien plus passagère.

Pas de constipation ni de troubles digestifs.

25 et 26 juin. — Même traitement. Après l'injection du soir, la douleur cède, la nuit est calme ainsi que la matinée. Quant aux troubles cérébraux, ils ont totalement disparu dès la troisième piqûre.

OBSERVATION II

(Clinique de M. le professeur Bondet.)

Ataxie locomotrice. Délire violent.

Homme, quarante-trois ans. Le malade entre à l'Hôtel-Dieu avec une ataxie locomotrice très avancée. Des phénomènes de délire éclatent pendant la nuit qui suit son entrée et se maintiennent pendant toute la journée: agitation extrême, cris, hallucinations, il cherche à sortir de son lit.

19 juin. — Le soir, vers 5 heures, devant l'état d'agitation qui ne s'est aucunement amélioré, injection de 1/2 centimètre cube d'héroïne à 1 pour 100.

Un quart d'heure après la piqûre, l'agitation diminue peu à peu, les cris cessent, le calme revient et se maintient très complet jusqu'à minuit environ. A partir de ce moment, jusqu'à 3 heures du matin, l'action du médicament paraît supprimée, car les phénomènes d'agitation reviennent lentement, mais progressivement. Dans la matinée, l'agitation, les cris, le délire recommencent. Le malade est porté dans une salle d'isolement où le médicament n'est plus continué.

OBSERVATION III

(Clinique de M. le professeur Boudet.)

Névrite alcoolique.

Homme trente-huit ans, garçon de café. Alcoolisme très marqué et d'origine ancienne. Le malade entre dans le service pour une douleur extrêmement intense, occupant le trajet du sciatique poplité externe. On diagnostique une névrite d'origine éthylique.

La douleur est des plus violentes, avec exaspérations le soir et la nuit, réveillant le malade et l'empêchant de reprendre son sommeil. Il a tenté pour se soulager la série des médicaments calmants; il a usé et use encore de la morphine, mais il n'obtient avec elle qu'une sédation très passagère et incomplète.

19 juin. — On fait au malade, le soir à 5 heures, une injection de 1/2 centimètre cube d'héroïne à 1 pour 100.

Instantanément, en quelques minutes à peine, la douleur disparaît comme si on la lui enlevait avec la main. En même temps, il ressent des troubles cérébraux: éblouissements, brouillards devant les yeux, sensation d'évanouissement, de vertiges, de nausées passagères, sans vomissements.

Trente à quarante minutes après la piqûre, ces symptômes s'atténuent et disparaissent, le sommeil arrive et le malade s'endort jusqu'à 6 heures du matin, malgré le bruit que fait son voisin de lit.

20 juin. — Au réveil, tout signe d'intoxication a disparu et le malade se sent reposé. Toutefois la douleur revient avec autant d'intensité que les autres jours.

A 9 heures du matin, nouvelle injection. Tout se passe exactement comme la veille: suppression instantanée de la douleur, troubles nerveux persistant seulement quelques minutes et disparaissant sans laisser de traces. La sédation se maintient toute la journée.

A 5 heures du soir, les sensations douloureuses étant revenues, injection sous-cutanée de la même dose d'héroïne, qui produit les mêmes effets analgésiques. Mais cette fois on n'observe plus de troubles nerveux, la céphalée, les éblouissements, les vertiges ne se font plus sentir. Il semble qu'une accoutumance complète de l'organisme au médicament se soit produite.

21, 22 et 23 juin. — Même traitement matin et soir et mêmes résultats : sédation de la douleur, sans phénomènes généraux. Le soulagement complet dure cinq à six heures, puis la douleur revient lentement, progressivement, pour céder rapidement à une nouvelle injection.

24 juin. — Une seule injection est nécessaire le soir, le calme s'est maintenu pendant toute la journée.

25 juin. — Ce matin, le malade souffre beaucoup. Pour se rendre compte que l'effet produit par l'héroïne n'est pas purement imaginatif, on fait au malade une piqûre avec une solution de morphine, sans le prévenir de la substitution. Le soir il se plaint : l'action calmante ne s'est produite, dit-il, qu'au bout d'une heure et demie et n'a pas été aussi complète que les autres jours, la nuit a été agitée. Aussi le lendemain matin, demande-t-il qu'on vérifie « sa drogue » disant qu'elle doit être altérée.

26 juin. — On reprend le traitement par l'héroïne qui donne toujours de bons résultats.

27 juin. — Le matin, sans prévenir le malade, dont les accès sont toujours très accentués, on lui fait une piqûre avec de l'eau stérilisée. Comme lorsque la solution de morphine a remplacé l'héroïne, la douleur n'est pas modifiée de la même manière, mais cette fois, elle ne cède pas du tout. Toute la journée il gémit et, le soir, il se plaint que « la drogue » n'ait pas réussi et demeure persuadé qu'on a dû se tromper de solution, car « jamais, dit-il, sauf l'avant-veille, l'effet du médicament n'a manqué ».

Pendant plusieurs semaines encore, les injections d'héroïne sont continuées une ou deux fois par jour, suivant l'intensité des phénomènes douloureux.

Au cours de ce long traitement, aucun accident, à part les

troubles nerveux relevés après les deux ou trois premières piqûres et disparus entièrement depuis, n'a été observé du côté de l'état général et des organes.

Pas de constipation, pas de troubles digestifs, pas de nausées, de vomissements, d'inappétence, aucune céphalée ni pesanteur de tête, comme il s'en montre fréquemment après l'emploi répété de la morphine. Le sommeil qui suivait l'injection, n'avait pas le caractère d'abattement et de prostration qu'elle provoque, mais il était au contraire calme et réparateur, le réveil se faisait sans malaises.

La sédation se produisait instantanément et d'une façon complète et persistait pendant plusieurs heures, pour ne cesser que très lentement.

OBSERVATION IV

(Service par M. le professeur agrégé Gangolphe, suppléé par M. le professeur agrégé Siraud.)

Péritonite tuberculeuse.

L'emme, vingt-six ans. — La malade a été traitée par la laparotomie. Douleurs post-opératoires très intenses, surtout la nuit, empêchant le sommeil. Chaque soir on fait une piqûre de morphine à la malade, qui amène un soulagement passager de trois ou quatre heures seulement.

Température, 38°5.

10 juin. — A 5 heures du soir, injection sous-cutanée d'une demi-seringue de Pravaz d'une solution d'héroïne à 1 pour 100.

Immédiatement la douleur cède, le calme persiste pendant toute la nuit et la malade dort bien jusqu'au matin, où les phénomènes douloureux reparaissent, mais très atténués.

Des troubles cérébraux, mais peu accentués, ont accompagné l'absorption du médicament : sensation d'anéantissement, de

lassitude, mais pas de céphalée, ni de troubles visuels ou digestifs.

Le lendemain de la piqûre, la température est tombée à 37°4, ce qui n'était pas encore arrivé depuis l'intervention chirurgicale.

Pendant dix jours, le traitement par l'héroïne est continué donnant toujours les mêmes résultats : apaisement de la douleur, sommeil pendant toute la nuit, aucun trouble des fonctions intestinales, pas d'abattement ni de prostration.

Pendant toute la durée de l'emploi du médicament, la température est demeurée au dessous de 38 degrés.

OBSERVATION V

(Service de M. le professeur Jaboulay.)

Péritonite tuberculeuse.

Femme, vingt-deux ans. — La malade ressent des douleurs très intenses, surtout la nuit, vomissements quotidiens.

Depuis une semaine, on fait deux piqûres de morphine par jour, qui diminuent notablement la douleur, mais les vomissements persistent.

On substitue à la morphine la solution d'héroïne à 1 pour 100 dont on fait matin et soir une injection sous-cutanée.

La sédation des douleurs ne se manifeste pas aussi promptement que dans le cas précédent, toutefois elle apparaît plus vite et se maintient plus longtemps qu'avec la morphine.

Aucun phénomène d'intoxication, même après la première piqûre.

Les vomissements ne se sont pas modifiés, ils persistent comme auparavant : l'état général ne s'aggrave pas. Pendant une dizaine de jours, on continue les piqûres d'héroïne, la douleur paraît toujours être calmée plus longtemps ; c'est le seul résultat manifeste.

OBSERVATION VI

(M. le Dr Artaud.)

Coliques néphrétiques.

Femme, trente-huit ans. — La malade est atteinte depuis plusieurs années de coliques néphrétiques, quatre à cinq crises par an. Elles sont caractérisées par des douleurs violentes arrivant subitement et persistant pendant quatre à cinq heures.

Elles ont toujours été traitées par des injections de morphine. Deux ou trois piqûres étaient nécessaires pour produire la diminution de la douleur, mais non la cessation complète, qui n'a jamais été obtenue. Une fois la crise passée, l'influence de la morphine se faisait sentir pendant vingt-quatre heures encore, se manifestant par des nausées, des vertiges, une céphalée violente, parfois des vomissements et toujours un état de prostration et un abattement caractéristiques.

En juillet 1899, une crise se déclare avec son cortège habituel. Une piqûre d'héroïne, une demi-seringue de la solution à 1 pour 100, amène en quatre minutes une diminution de la douleur qui devient très supportable, se réduisant à une simple sensation de pesanteur dans l'hypochondre et la fosse iliaque gauches.

Après l'injection, légère céphalée, quelques éblouissements, vertiges fugaces ; aucune nausée, pas de prostration ni d'abattement.

Au bout de six heures, récurrence de la douleur ; nouvelle piqûre, qui agit avec la même rapidité que la première, mais sans déterminer aucun trouble du côté de la vue, du système nerveux, ni de vertiges.

Depuis cette époque, la malade est allée à la campagne où, pendant son séjour, elle a eu deux nouveaux accès de coliques néphrétiques. Ils ont été l'un et l'autre calmés très rapidement par deux injections d'héroïne dont elle avait emporté une solution.

OBSERVATION VII

(M. le Dr Artaud.)

Coliques hépatiques.

Femme, cinquante-huit ans. — La malade est atteinte depuis plusieurs années de coliques hépatiques, dont les crises reviennent deux ou trois fois par an. Phénomènes classiques, douleurs extrêmement intenses, etc. Les crises sont habituellement traitées par les injections de morphine, qui atténuent la douleur sans la faire disparaître, et laissent une série de malaises que la malade redoute beaucoup.

Mai 1900. — Un accès éclate vers 8 heures du soir. Injection sous-cutanée d'héroïne, une demi-seringue de la solution à 1 pour 100.

En quinze minutes la douleur a à peu près complètement disparu. Il ne reste plus dans l'hypochondre droit et au niveau des reins, qu'une sensation de lourdeur mal définie, mais non douloureuse. La malade peut se remuer dans son lit et supporter la palpation, ce qui était impossible auparavant.

Aucun phénomène d'intoxication ; pas de céphalée, de nausées, de vertiges, d'éblouissements. La malade éprouve une sensation de sommeil, mais sans accablement, ni prostration. Elle dort toute la nuit d'un sommeil calme et tranquille. Le lendemain matin, elle ne ressent plus qu'une gêne du côté droit et les conjonctives présentent une teinte subictérique.

OBSERVATION VIII

(M. le Dr Artaud.)

Néuralgie intestinale.

Homme, quarante-six ans. — Le malade ressent des douleurs

abdominales extrêmement intenses dues à une névralgie intestinale. Souffrance continue avec exaspération au moindre mouvement et au plus léger contact avec l'abdomen. Cet état dure depuis trois jours, presque sans rémission. Pas de constipation, ni de diarrhée, pas de température ; les digestions se font bien, mais aucun appétit. Le malade est resté exposé plusieurs jours à une assez grande humidité.

Tous les traitements ont échoué : quinine, antipyrine, lavements de laudanum, cataplasmes chauds laudanisés, frictions opiacées, applications d'onguent napolitain belladonné, suppositoires de belladone. Rien n'a procuré le moindre soulagement.

Le troisième jour, injection sous-cutanée d'héroïne (une demi-seringue de la solution à 1 pour 100. Trois ou quatre minutes après la piqûre, le malade se sent mieux, la douleur s'évanouit rapidement et bientôt on peut frapper sur la paroi abdominale sans provoquer le moindre cri. Les mouvements deviennent faciles, et à partir de ce moment la guérison ne se fait pas attendre.

L'absorption de l'héroïne n'a provoqué aucun trouble dans l'état général du malade, ni fait surgir aucun phénomène d'intoxication.

OBSERVATION IX

(M. le Dr Artaud.)

Névralgie du circonflexe droit.

Femme, trente ans. — Névralgie du circonflexe droit extrêmement douloureuse, empêchant tout mouvement de l'épaule, s'exaspérant la nuit et au plus léger contact. Après trois jours passés à essayer les révulsifs, les calmants intus et extra, les analgésiques, qui tous demeurent également inactifs et impuissants, nous faisons une piqûre d'héroïne d'une demi-seringue, de la solution à 1 pour 100, le soir vers 10 heures.

La sédation commence à être sensible un quart d'heure après l'injection ; la douleur s'atténue progressivement, disparaît, et la

nuît se passe sans réveil jusqu'au matin, ce qui n'avait pas eu lieu depuis trois jours.

A ce moment les phénomènes douloureux ont reparu, mais assez peu marqués pour ne pas gêner les mouvements. Ils n'augmentent pas le soir et la névralgie ne tarde pas à disparaître. Comme dans le cas précédent, aucun phénomène d'intoxication ne s'est manifesté après l'absorption du médicament.

OBSERVATION X

(M. le Dr. Guinard.)

Plaie pénétrante de l'abdomen.

Homme, trénte-cinq ans. — Le malade présente une plaie pénétrante de l'abdomen avec perforation, produite par un tiers-point. Il souffre beaucoup, est très agité et ne peut parvenir à trouver le calme dont il a un grand besoin pour dormir.

Depuis le premier jour de la blessure, on a fait régulièrement des piqûres de morphine, qui procurent un soulagement, malheureusement de trop courte durée, quelques phases d'assoupissement, mais le malade se plaint surtout de la lenteur avec laquelle les douleurs sont calmées chaque fois qu'on lui fait une injection, et de l'état d'obnubilation qui persiste.

On essaie de remplacer certaines piqûres de morphine par des injections d'héroïne. Le malade, qui s'observe très bien, est frappé de la rapidité avec laquelle les douleurs sont calmées par ce dernier médicament. De deux à quatre minutes après, l'effet est obtenu, il est aussi satisfaisant que possible et ne s'accompagne d'aucun trouble cérébral. Il n'y a eu ni vertiges, ni éblouissements, ni sensation de malaise ou de lassitude. Chaque fois que l'héroïne a été employée, l'action sédative et calmante a été parfaite. Le seul reproche que lui adressait le malade, était de ne pas être assez prolongée ; la douleur était parfaitement calmée, mais le sommeil n'était pas aussi profond et aussi durable que l'aurait voulu le blessé.

OBSERVATION XI

(M. le Dr Guinard.)

Coliques hépatiques.

Homme, quarante-huit ans — Le malade est un gros mangeur et buveur, souffrant depuis environ six ans de coliques hépatiques, dont les crises se sont manifestées cinq fois pendant cette dernière année et ont été extrêmement douloureuses.

Chaque fois le malade a été traité par les injections sous-cutanées de morphine, dont il s'est bien trouvé, mais dont les effets, quand les doses n'étaient pas renouvelées, lui paraissent trop lents à apparaître.

26 juin. — Une colique hépatique extrêmement douloureuse survient trois heures et demie après le repas de midi, accompagnée de vomissements fort pénibles. Au moment où nous voyons le malade, il est en plein accès, ne cesse de gémir, parfois de crier, et réclame instamment une piqûre du médicament dont nous lui avons parlé dans une conversation quelques jours auparavant. On lui fait une piqûre de 1 centigramme d'héroïne (solution à 2 pour 100). Trois minutes ne se sont pas écoulées quand apparaissent les premiers effets ; la douleur, jusqu'alors intolérable, s'atténue progressivement et le calme survient. Le malade, qui est fort intelligent, est absolument surpris de la rapidité avec laquelle il s'est senti soulagé, et traduit parfaitement la différence qu'il établit avec les injections de morphine qu'on lui a faites jusqu'à présent.

Il éprouve cependant un peu de céphalée et quelques éblouissements, qui d'ailleurs ne l'incommodent pas et ne durent que quelques instants. En revanche, vingt minutes après la piqûre, la douleur est presque complètement dissipée, le malade se plaint simplement d'avoir « les reins barrés » et manifeste le désir d'être laissé en repos pour dormir,

La nuit suivante a été parfaitement bonne, le malade s'est réveillé vers les 2 heures du matin et ne s'est pas rendormi, mais il ne souffrait pas et s'est plaint seulement d'un peu de pesanteur dans la région du foie.

OBSERVATION XII

(M. le Dr Guinard.)

Tuberculose pulmonaire.

Homme, trente-quatre ans, tuberculose pulmonaire à la dernière période; le malade est au lit depuis six mois et présente chaque soir un petit accès de fièvre. L'état des poumons, à droite notamment, ne laisse aucun doute sur l'imminence d'une issue fatale. D'ailleurs l'état général est des plus mauvais, le malade a atteint le dernier degré de la phtisie.

Depuis une huitaine de jours, il se plaint d'un point de côté qui le fait souffrir au point de troubler son sommeil, habituellement fort bon, ce qui l'affecte beaucoup; de plus, le malade prend, au milieu de la nuit, vers 11 heures ou minuit, un accès de toux qui l'incommode et exagère la douleur de son point de côté.

Nous faisons préparer des pilules d'héroïne contenant chacune 5 milligrammes du médicament, et nous recommandons à notre malade d'en prendre chaque soir deux ou trois, suivant l'intensité de la douleur et le résultat que lui donneront les deux premières.

Le résultat obtenu a été excellent. Chaque fois l'héroïne a fait disparaître le point douloureux, et après une phase d'excitation cérébrale pendant laquelle le malade, dans un état de bien-être considérable, causait avec son entourage, le sommeil survenait, calme et réparateur, sans être interrompu par les accès de toux des nuits précédentes.

Le soulagement et le bien-être que l'héroïne a procurés à ce

malheureux phtisique étaient tels, qu'il attendait avec impatience l'heure de prendre ses pilules, dont il lui est arrivé parfois, à notre insu, d'augmenter le nombre pour exagérer les effets. C'était pour lui le meilleur moment de la journée.

Il n'y a eu, d'ailleurs, aucun trouble nerveux ressemblant à ce que l'on voit quelquefois à la suite des injections hypodermiques, et le lendemain rien ne restait de la médication. L'appétit et les fonctions digestives ont été parfaitement conservés ; il n'y a pas eu de constipation.

Dans les six derniers jours qui ont précédé la mort, le malade a présenté de l'aphasie avec un peu de gêne dans les mouvements de la mâchoire. La suppression momentanée du médicament n'a pas fait disparaître ces symptômes, que nous croyons liés à une tout autre cause, bien que, sans nous demander conseil, le malade soit allé jusqu'à quatre ou cinq pilules par jour.

La fin de ce malade a été celle de tous les phtisiques arrivés au période extrême du mal, mais nous avons eu la satisfaction d'adoucir beaucoup ses derniers jours de souffrance par l'usage que nous avons fait de l'héroïne.

OBSERVATION XIII

(Service de M. le Professeur agrégé Pic.)

Maladie de Friedreich. Douleurs fulgurantes.

Homme, cinquante-neuf ans. — Entré à l'Hôtel-Dieu le 19 février 1900.

L'affection dont le malade est atteint date de son enfance ; elle a débuté par du tremblement. Les douleurs fulgurantes ont commencé à se faire sentir en 1870, mais elles sont plus vives et à peu près continues depuis trois ou quatre ans. Le malade présente en outre d'autres signes de la maladie de Friedreich, tels

que troubles de l'équilibre et de la démarche, abolition des réflexes rotuliens, etc.

Il a subi chez lui différents traitements, par l'iodure, le bromure et le chloral. Depuis son entrée à l'hôpital jusqu'au 18 mai, les douleurs ont été combattues avec succès par l'antipyrine.

A partir de cette date, on substitue l'héroïne à l'antipyrine. Pendant un mois environ, le malade a subi une quinzaine d'injections sous-cutanées d'héroïne de 5 milligrammes chacune (une demi-seringue de la solution à 1 pour 100), qui ont constamment donné des résultats positifs.

A la suite des injections, les douleurs fulgurantes ont toujours disparu ou tout du moins ont été calmées dans de très notables proportions. L'effet se produisait un quart d'heure, au maximum une demi-heure après la piqûre, parfois même au bout d'un temps moins long. Le soulagement durait plusieurs heures, généralement toute la journée si l'injection était faite le matin, toute la nuit si elle était faite le soir, plus longtemps qu'avec l'antipyrine. En même temps, l'héroïne produisait un effet excitant et tonique, et le malade éprouvait une sensation de bien-être, de force et d'énergie.

Pas de troubles digestifs, parfois seulement, peut-être, une légère diminution de l'appétit; pas de constipation. Depuis quelques années le malade est sujet à des crises de diarrhée qui paraissent avoir été calmées, au moins spontanément, par le traitement.

L'héroïne n'a pas paru avoir une action bien marquée sur le sommeil. A la suite des piqûres faites le soir, tantôt le malade accusait une bonne nuit, tantôt il déclarait avoir mal dormi.

Après chaque injection, il est survenu d'une façon à peu près constante des phénomènes d'intoxication consistant en une sorte d'engourdissement cérébral, vertiges, tendance au sommeil (très marquée à la suite de la première injection), parfois état nauséux. Tous ces accidents ont été surtout marqués aux premières piqûres; il s'est fait ensuite une sorte d'accoutumance de l'organisme, grâce à laquelle ils se sont montrés dans la suite d'une façon atténuée, mais on a noté rarement leur absence complète.

Le malade est exposé à laisser échapper quelques gouttes d'urine pendant la nuit dans son lit. Il a remarqué très nettement qu'à la suite des injections d'héroïne il gardait mieux ses urines et se levait moins souvent pendant son sommeil pour uriner.

Pas d'hypersécrétion salivaire.

L'action sur le tremblement a paru inconstante; l'héroïne semblait tantôt l'augmenter, tantôt le diminuer.

3 décembre 1900. — Le malade est toujours en traitement à l'Hôtel-Dieu, d'où il est sorti environ pendant cinq semaines dans le courant de l'été. Les douleurs fulgurantes se font toujours sentir avec les mêmes caractères. Depuis la cessation des injections d'héroïne à la fin de juin, il a été traité par l'antipyrine et les injections de morphine. Cette dernière n'a jamais produit un soulagement aussi complet, ni la sensation de bien-être qui se manifestait après les piqûres d'héroïne. Il en a été de même pour l'antipyrine.

Au mois de décembre, le malade succombe dans le service, à une pneumonie.

OBSERVATION XIV

(Service de M. le professeur-agrégé Pic.)

Sciatique gauche.

Homme, quarante-trois ans. Le malade entre à l'hôpital pour une sciatique du côté gauche datant de sept mois. Il a déjà subi divers traitements : bains de caisse, pointes de feu, applications de salicylate de méthyle, pulvérisations de chlorure de méthyle, qui n'ont donné aucun résultat.

18 mai. — Au moment de la visite, le malade ressent de vives douleurs sur le trajet de son sciatique. On lui fait une injection de 1/2 centimètre cube de la solution à 1 pour 100.

Quelques minutes après la piqûre se manifestent des vertiges,

une sensation d'ivresse analogue à l'ivresse alcoolique, mais les douleurs en même temps disparaissent. Cette sensation d'ivresse a duré toute la journée. Pas de nausées, pas de vomissements.

20 mai. — A la même heure, le malade ressent de nouveau des douleurs; on lui fait une injection à la même dose que la première. Les résultats ne tardent pas à se faire sentir; au bout de quelques minutes les douleurs sont calmées, mais il survient avec la sédation des nausées qui ont duré environ une heure. Le malade a recommencé à souffrir vers 5 heures du soir.

22 mai. — Le matin, nouvelle injection à la même dose. Ses effets calmants sont les mêmes, mais les vertiges ont duré une partie de la journée. Pas de nausées, ni de perte de l'appétit. Les douleurs ont reparu vers 6 heures du soir.

23 mai. — Injection le soir à 6 h 1/2. Même sédation des douleurs, mais les phénomènes cérébraux ont été assez violents et ont duré jusqu'à 6 heures du matin. Le sommeil a été agité, troublé par des cauchemars; le malade s'est réveillé plusieurs fois la nuit en sursaut.

Le traitement est continué encore pendant plusieurs jours, amenant généralement la sédation des douleurs; mais les phénomènes d'intoxication, contrairement à ce qui arrive ordinairement, n'ont pas cédé d'une façon complète.

Pendant toute la durée du traitement, l'héroïne ne semble pas avoir modifié l'appétit, mais elle a produit un certain degré de constipation et un peu de dysurie.

OBSERVATION XV

(Service de M. le professeur agrégé Pic.)

Néuralgie du trijumeau.

Homme. — L'affection a débuté, il y a huit mois, par de petites douleurs donnant au malade la sensation de piqûres. Depuis cette époque elles ont augmenté peu à peu. A son entrée à

l'hôpital, elles se manifestent sous forme d'accès excessivement violents, arrachant des gémissements au patient, survenant principalement dans la matinée, tandis qu'elles s'atténuent pendant la nuit. Ces accès sont réveillés par le moindre effort, la toux, la mastication, la parole. Toutes les branches du trijumeau sont atteintes. Points de Vallex sous-orbitaire, dentaire, et hyperesthésie de la face.

6 juin. — Le matin, au moment de la visite, le malade est en proie à un accès violent ; on lui fait une injection de un demi centim. cube d'héroïne à 1 pour 100. Le résultat est à peu près nul ; le malade accuse à peine un léger soulagement. Pas de vertiges.

7 juin. — Le lendemain matin nouvelle crise ; piqure de 1 centim. cube. Un quart d'heure à vingt minutes après, la douleur est légèrement atténuée. En même temps apparaissent quelques éblouissements ; pas de nausées.

8 juin. — Injection à la même dose que la veille, amène en peu de temps un léger soulagement, mais détermine des vertiges, des éblouissements, de la lourdeur de tête.

9 juin. — La crise douloureuse se montre le matin comme les jours précédents. Injection avec une dose un peu moins forte que la veille. Il se produit rapidement un soulagement notable, sans phénomènes du côté du cerveau.

10 juin. — Injection d'une demi-seringue. Les douleurs sont calmées en partie. Pas de vertiges ni d'éblouissements.

11 juin. — On fait passer le malade dans un service de chirurgie.

OBSERVATION XVI

(Service de M. le professeur agrégé Jaboulay.)

Névropathie.

Femme, quarante et un ans. — La malade se plaint de souffrir dans tout le corps ; elle éprouve particulièrement des lancées très douloureuses.

Les 17, 18 et 19 mai, nous lui faisons une injection sous-cutanée de 5 milligrammes d'héroïne. Presque immédiatement après, elle éprouve un soulagement notable durant deux ou trois heures, avec un peu de tendance au sommeil, vertiges, tête lourde sans véritable céphalée. Ces phénomènes ont été surtout marqués après la première piqure et se sont atténués aux suivantes. Pas de nausées ni de vomissements.

OBSERVATION XVII

(M. le Dr Sallé.)

Cancer de l'estomac.

Femme, cinquante-huit ans. — Pas d'antécédents pathologiques héréditaires ou personnels.

La malade se présente pour la première fois à notre examen le 14 novembre 1900.

La maladie a débuté, il y a un an environ, à la suite, dit-elle, de violents chagrins de famille, par des symptômes dyspeptiques qui sont toujours allés en croissant. Téguments très décolorés, ne présentent pas nettement la teinte jaune paille. L'amaigrissement est très marqué; la malade, qui pesait 78 kilogrammes il y a un an, n'en pèse plus aujourd'hui que 59. Inappétence très marquée, surtout pour la viande, phénomènes dyspeptiques caractérisés par des pesanteurs épigastriques avec bouffées de chaleur à la face, survenant peu de temps après la fin des repas, par des douleurs assez vives localisées à l'épigastre, apparaissant à tous moments de la période digestive, par des renvois amers et des régurgitations liquides débutant trois heures environ après le repas.

Les vomissements alimentaires et mêlés d'une assez grande quantité de liquide sont très rares. Il n'y a pas eu d'hématémèses. La malade a parfois examiné ses selles, sans jamais y avoir vu de sang.

Estomac non dilaté, pas de tumeur perceptible, pas de signes d'ectasie du pylore. Ganglions petits et durs dans le creux sus-claviculaire droit. L'examen des viscères est négatif. Pas d'albuminurie.

En somme, il s'agit très probablement d'un cancer de l'estomac non localisé au pylore.

Jusqu'au 26 décembre, la malade sous l'influence du régime s'est un peu améliorée, son poids a augmenté de 2 kilogrammes, elle se sent plus forte, mais souffre toujours.

Nous prescrivons deux tablettes d'héroïne de 2 milligrammes et demi chacune.

2 janvier. — Les douleurs ont été calmées, mais la malade se plaignant de quelques vertiges, nous réduisons la dose d'héroïne à une seule tablette de 2 milligrammes et demi dans les vingt-quatre heures.

16 janvier. — La malade a pris, du 2 au 16, 2 milligrammes et demi d'héroïne. Les douleurs ont été calmées, mais incomplètement. Nous prescrivons de nouveau 5 milligrammes par jour.

20 mars. — Depuis le 16 janvier, la malade a absorbé assez régulièrement 5 milligrammes d'héroïne. Pendant cette période, il lui est arrivé plusieurs fois de ne pas en prendre pendant une journée ou une demi-journée et cela sans souffrir.

Aujourd'hui l'état est le suivant. L'amaigrissement a progressé la malade a reperdu les 2 kilogrammes qu'elle avait récupérés au début, et la teinte jaune paille apparaît. Elle ne vomit pas et n'a pas eu d'hématémèses. On ne sent toujours pas de tumeur à la palpation.

Néanmoins la malade se déclare assez satisfaite parce qu'elle ne souffre pas.

L'héroïne est bien supportée, les vertiges du début n'ont jamais reparu, il n'y a jamais eu de vomissements.

V

ACTION ANALGÉSIQUE DE L'HÉROÏNE

Il résulte, de la lecture des observations mentionnées ci-dessus, que l'éther diacétique de la morphine est un médicament analgésique de premier ordre par la sûreté, l'intensité, la rapidité et la durée de son action.

La sûreté de son action ne paraît pas discutable. L'héroïne a toujours répondu au but qu'on se proposait en l'administrant, c'est-à-dire de calmer les douleurs ; les seize malades dont il est question (le malade de l'obs. II ne souffrait pas) ont toujours été soulagés. C'est à peine si le sujet atteint de névralgie du trijumeau a déclaré n'avoir ressenti aucun effet après sa première piqûre (peut-être parce qu'il s'était mal observé). On ne doit pas attacher d'importance à ce fait isolé à côté de tant d'autres qui ont été aussi concluants que possible.

Cette sûreté d'action s'est montrée dans des cas très différents les uns des autres ; dans les affections du système nerveux, telles que névralgies, névrites, douleurs fulgurantes, névropathie, dans les affections aiguës des viscères abdominaux : colique hépatique, colique

néphrétique, dans un carcinome de l'estomac, dans une perforation traumatique de l'intestin.

A ce point de vue, l'héroïne a encore fait preuve d'une réelle supériorité sur les autres médicaments analgésiques : l'antipyrine, le salicylate de méthyle, les cataplasmes belladonés, le laudanum et particulièrement la morphine.

L'héroïne n'est pas moins remarquable par l'intensité que par la sûreté de son action. Dans toutes les observations, le pouvoir analgésique a été des plus énergiques. Presque toujours la douleur s'évanouissait complètement ; quand elle ne disparaissait pas d'une façon absolue, elle était toujours calmée dans de très notables proportions. Le malade de l'observation I, atteint d'une sciatique, se trouvait au moment d'un paroxysme douloureux lors de sa première injection ; quelques minutes après, il peut exécuter des mouvements de sa jambe sans aucune souffrance. Dans l'observation III (névrite alcoolique), la douleur disparaît, au dire du malade, comme si on l'enlevait avec la main. Ailleurs, nous voyons les douleurs terribles de la colique hépatique et de la colique néphrétique cesser ou être réduites à une simple sensation de pesanteur très supportable. Le malade de l'observation VIII affecté d'une névralgie intestinale, qui ne pouvait supporter le moindre contact, se laisse aisément palper l'abdomen après la piqûre.

Ces résultats qu'on observe d'une façon constante, mettent bien en lumière la remarquable activité de la diacétyle-morphine comme médicament analgésique.

Dans tous les cas que nous avons rapportés, l'action

de l'héroïne s'est toujours fait sentir avec une très grande rapidité, à tel point que certains malades en étaient étonnés, surtout en la comparant à celle de la morphine. La cessation des douleurs ou leur atténuation étaient parfois presque instantanées. Le plus souvent, au bout de trois ou quatre minutes, les patients ressentait déjà l'effet bienfaisant du médicament. Le laps de temps qui s'est écoulé entre le moment de l'injection et celui de l'apparition des premiers effets n'a, pour ainsi dire, jamais dépassé quinze à vingt minutes, et encore pareille chose ne s'est produite qu'exceptionnellement.

Les résultats ne sont pas moins favorables quand on considère l'héroïne au point de vue de la durée de son action. Celle-ci se maintenait toujours pendant plusieurs heures consécutives. Chez le plus grand nombre des malades, une piqûre faite le soir amenait une sédation des douleurs se prolongeant toute la nuit et suivie bientôt d'un sommeil calme et réparateur, n'ayant pas le caractère lourd et « pathologique » de celui qu'on voit survenir si souvent à la suite de la morphine. Tel était le cas du malade de l'observation III (névrite alcoolique), de l'observation IV (péritonite bacillaire), de l'observation VII (colique hépatique), de l'observation IX (névralgie du circonflexe), etc. Il est inutile d'insister sur les avantages d'une pareille médication, qui se comprennent aisément. Nous devons cependant noter que le malade de l'observation X, atteint d'une plaie pénétrante de l'abdomen, reprochait à la diacétyl-morphine, malgré ses grandes qualités, de n'avoir pas une action assez pro-

longée. Il est certain que les résultats peuvent varier un peu avec les sujets, qu'ils peuvent présenter quelques différences suivant les individus, mais il n'en est pas moins vrai qu'en général les effets de l'héroïne ont paru plus durables que ceux de la morphine.

Nous avons vu aussi dans deux cas l'héroïne produire non seulement le soulagement des douleurs, mais encore un certain degré d'excitation générale et de bien-être. Ce phénomène s'est montré d'une façon très nette chez deux malades. L'un (obs. XII), tuberculeux arrivé à la période ultime de la maladie, ressentait un si grand sentiment de bien-être, à la suite de ses pilules, qu'il lui est arrivé plusieurs fois de forcer la dose, à l'insu de son médecin. Le second, atteint de douleurs fulgurantes (obs. XIII), accusait d'une façon constante, après les piqûres, un effet excitant et tonique et aussi une sensation de bien-être que ni la morphine, ni l'antipyrine n'étaient capables de lui procurer.

Il a été donné également de constater une action sédative sur le système nerveux, chez un malade auquel l'héroïne fut administrée, non pour calmer les souffrances (obs. II), mais pour combattre un délire violent, avec agitation extrême. Après la piqûre, les phénomènes d'excitation disparurent pendant plusieurs heures. Holtkamp avait déjà signalé les propriétés sédatives générales de la diacétyl-morphine.

Nous avons encore eu l'occasion de vérifier dans deux cas, l'action de l'héroïne, déjà bien connue, sur la température et sur la toux. Dans le premier, une femme atteinte de péritonite tuberculeuse avec fièvre, a été constamment apyrétique pendant toute la durée

du traitement par les injections sous-cutanées. Dans le second, le tuberculeux dont il vient d'être question a vu ses accès de toux habituels, survenant pendant la nuit, cesser complètement par l'usage des pilules d'héroïne.

VI

ACCIDENTS ET TROUBLES FONCTIONNELS PRODUITS PAR L'HÉROÏNE

Nous croyons avoir établi d'une façon assez évidente la valeur de l'éther diacétique de la morphine, comme médicament analgésique. Il nous reste actuellement à rechercher si l'héroïne présente l'inconvénient de déterminer des accidents immédiats ou des troubles fonctionnels, qui contre indiquent son usage et le rendent dangereux.

Les auteurs qui ont fait des expériences cliniques sur l'héroïne ont signalé quelques phénomènes accidentels immédiats consistant en vertiges, étourdissements, céphalée, malaise général, sensation de faiblesse et de lassitude, nausées, suivies parfois de vomissements. Ces troubles se montrent ordinairement avec des doses un peu élevées, dépassant 3 centigrammes en vingt-quatre heures et 1 centigramme à la fois.

Eulenburg, par exemple, sur près de trois cents injections sous-cutanées de chlorhydrate d'héroïne qu'il a pratiquées, n'a vu survenir de pareils accidents que dans deux cas seulement, où il avait atteint les doses de 12 milligrammes et de 2 centigrammes par piqure. M. Bougrier, dont les observations portent sur

cinquante malades, a constaté une fois un état analogue à l'ivresse à la suite d'une dose de 4 centigrammes dans la journée.

Leo et Rosin font cependant exception à cette règle. Avec des doses variant de 1 centigramme et demi à 3 centigrammes, ils ont observé de la céphalée, des nausées, parfois des vomissements; un malade de Léo fut même pris d'une syncope pour avoir absorbé *3 centigrammes du médicament* dans une journée. L. Waincier a publié une observation bien plus curieuse par la gravité des accidents qui se produisirent sous l'influence d'une dose minime. Elle se rapporte à une jeune fille de dix-neuf ans qui, après deux prises de 5 milligrammes d'héroïne, tomba dans un sommeil comateux pendant cinquante-deux heures. Un tel fait est tout à fait exceptionnel et ne doit pas entrer en ligne de compte, car on n'a jamais observé des troubles de ce genre dans ces circonstances. Il s'agit sans doute, comme le pense l'auteur, d'une idiosyncrasie particulière, comme on en rencontre quelquefois à l'égard d'autres médicaments, en particulier la morphine.

A part ces réserves, les expérimentateurs, qui ont fait des recherches sur la diacétyle-morphine, n'ont observé avec des doses fractionnées de 2 centigrammes par jour, 3 centigrammes au maximum, que des accidents rares et sans gravité. Le plus grand nombre d'entre eux n'ont jamais eu l'occasion d'en constater. Tel est le cas de Strube, de Beketoff, de Dali, de Holtkamp, de Wiesner, de Pollack, de Clemente Ferreira, de Manquat, de Bardet, etc. On a même rapporté quelques faits remarquables par l'absence d'accidents malgré des

doses énormes, Wilh. Klinck, de Francfort cite deux femmes qui prirent trois fois en vingt-quatre heures, pendant plusieurs jours, 5 centigrammes d'héroïne, sans qu'il survînt le moindre signe d'intoxication. Un malade du Dr Paulesco, dont l'observation est consignée dans la thèse de M. Bougrier, absorba 6 centigrammes d'héroïne en moins de trois heures, sans aucun résultat fâcheux.

Du côté des organes on n'a pas noté de troubles fonctionnels. En particulier, l'estomac et l'intestin ne paraissent pas incommodés par le médicament. M. Bougrier a seulement vu dans quelques cas se produire une légère constipation, cédant d'ailleurs très facilement aux laxatifs.

Chez quelques-uns des malades, dont nous avons rapporté les observations, on a vu survenir des manifestations secondaires immédiates sur le système nerveux, analogues à celles qui ont été signalées, c'est-à-dire des éblouissements, des troubles visuels, des vertiges, de la céphalée, de la lourdeur de tête, une sensation de lassitude et de fatigue, de la somnolence, des nausées sans vomissements. Elles ont été assez marquées pour attirer l'attention et donner lieu à certaines remarques.

En premier lieu, elles ont été inconstantes et ne se sont guère montrées que dans la moitié des cas ; certains malades en ont été complètement exempts. Avec les doses de 5 milligrammes, on les a observées, non seulement à la suite des injections hypodermiques, mais également après l'absorption par les voies digestives

(un malade sur deux), chez une femme atteinte d'un cancer de l'estomac.

Ces manifestations accidentelles ont été d'une durée passagère et n'ont jamais revêtu des allures inquiétantes. A l'exception de deux malades (obs. XIII et XIV) qui les ont parfois ressenties pendant plusieurs heures, elles se prolongeaient tout au plus une heure, souvent moins longtemps et s'évanouissaient bien avant la disparition de l'effet analgésique du médicament. Dans certains cas, elles n'ont consisté qu'en un peu de céphalée, quelques vertiges, une sensation de lassitude (obs. IV, VI, XI) dans d'autres, quoique un peu plus intenses, elles n'ont jamais déterminé de malaises sérieux.

MM. Guinard et Artaud ont appelé l'attention sur un caractère bien particulier de ces phénomènes d'intoxication, qui ne semble pas avoir été signalé avant eux. Ils se présentent toujours avec leur maximum d'intensité à la suite de la première injection sous-cutanée, puis ils diminuent progressivement aux suivantes, pour disparaître presque toujours vers la troisième ou quatrième injection, quelquefois dès la seconde, sans laisser aucune trace. Si, par exception, ils persistent plus longtemps, c'est toujours d'une façon atténuée. Il se fait donc une sorte d'accoutumance en vertu de laquelle les centres nerveux s'habituent aux effets toxiques et ne réagissent plus. Ceci est d'autant plus remarquable que les propriétés analgésiques du médicament ne subissent aucune atténuation parallèle. Il est fort probable que pareil fait se produit avec l'absorption par les voies digestives. La malade affectée

d'un cancer de l'estomac éprouva des vertiges au début de son traitement, qui ne tardèrent pas à disparaître.

Les grands appareils de l'organisme sont très peu influencés par l'héroïne, même quand son usage est prolongé pendant un certain temps.

On n'a rien noté d'anormal du côté du tube digestif pas de perte de l'appétit, de vomissements, d'altérations des fonctions de la digestion. Dans un seul cas (obs. XIV), nous avons eu l'occasion d'observer un peu de constipation. On sait que M. Bougrier a déjà signalé ce léger inconvénient. Dans un autre (obs. XIII), le malade a vu, à deux ou trois reprises, des crises de diarrhée d'origine nerveuse, auxquelles il était sujet, être calmées par l'héroïne.

Chez ces deux mêmes malades, le médicament a paru s'accompagner d'un certain retentissement sur l'appareil urinaire. L'un d'eux atteint de maladie de Friedreich avec douleurs fulgurantes, habitué à se lever la nuit pour uriner et à laisser échapper quelques gouttes d'urine pendant son sommeil, a observé la diminution de ces deux phénomènes sous l'influence du traitement. L'autre s'est plaint d'un léger degré de dysurie.

On ne peut évidemment tirer des conclusions de ces deux cas ; il serait nécessaire de faire de nouvelles recherches sur ce point. Il est cependant intéressant de rapprocher ces symptômes de ceux qui ont été signalés par M. Morel-Lavallée dans l'intoxication chronique par l'héroïne du côté des mêmes organes et qui consistent en douleurs rénales, oligurie, dysurie, rétention d'urine, retard de la miction. La morphine peut d'ail-

leurs déterminer des troubles de l'appareil urinaire.

On n'a relevé aucune espèce de troubles fonctionnels du côté du cœur et de la circulation sous l'influence de l'héroïne.

En résumé, l'expérience a montré que les accidents déterminés parfois avec des doses de 5 milligrammes ne sont pas à redouter dans la grande majorité des cas et ne peuvent entrer en considération sérieuse, eu égard aux avantages considérables de l'héroïne comme médicament nervin. Toutefois, pour éviter autant que possible les légers phénomènes d'intoxication, qui se montrent assez fréquemment et surtout pour prévenir les accidents d'une certaine gravité exceptionnellement observés (cas de Léo), les cliniciens devront user de cette substance avec prudence. On obtient presque toujours une action thérapeutique manifeste avec 5 milligrammes par injection sous-cutanée, il est donc inutile de faire usage de doses plus élevées. Si cependant, par exception, on peut être autorisé à aller jusqu'à 1 centigramme, à l'exemple d'Eulenburg, nous conseillons de ne pas dépasser cette dose.

Dans cet exposé, nous avons dit que certains expérimentateurs, tels que Léo, Waincier, ont vu des accidents sérieux avec des doses faibles ou relativement peu élevées, tandis que d'autres, tels que Klink, Paulesco, n'ont constaté aucun effet secondaire avec des doses considérables. Il faut, pour expliquer cette anomalie, tenir compte des susceptibilités individuelles, mais on peut aussi se demander, avec M. Guinard, si la préparation chimique du médicament ne joue pas un rôle dans la production de ses effets si contradictoires.

VII

ÉTUDE COMPARÉE ENTRE L'HÉROÏNE ET LA MORPHINE

Après avoir étudié les effets sédatifs de l'héroïne dans le traitement du phénomène de la douleur et établi dans quelle mesure on doit tenir compte des inconvénients qu'elle présente parfois, il nous paraît du plus grand intérêt de la rapprocher de la morphine et de mettre en parallèle ces deux substances voisines par leur composition chimique. Il nous sera ainsi permis de voir si l'éther diacétique de la morphine possède de réels avantages sur l'alcaloïde et s'il peut être appelé à le remplacer dans certains cas, ainsi que M. Guinard en avait émis l'idée

Il nous est facile d'aborder cette étude en nous appuyant sur nos observations. Quelques-uns des malades qui en ont fait l'objet ont été traités alternativement par les deux médicaments dans le cours de leur affection douloureuse, ou bien avaient déjà auparavant fait usage de la morphine dans les mêmes circonstances.

Dans les chapitres précédents nous avons examiné successivement les avantages et les inconvénients de l'héroïne. Nous vous proposons dans celui-ci d'établir un rapprochement entre les deux médicaments à ce

double point de vue, absolument nécessaire à l'étude complète de toute substance utilisée en thérapeutique.

Actions comparées de l'héroïne et de la morphine sur le phénomène de la douleur. — Le malade de l'observation III, atteint d'une névrite alcoolique très douloureuse, n'éprouvait avec la morphine qu'une sédation passagère et incomplète. Avec l'héroïne, la douleur disparaissait presque instantanément « comme si on l'enlevait avec la main » et la sédation durait toujours plus longtemps. Un matin, pour mettre à l'épreuve la sincérité de ses affirmations, on lui fit une piqûre de morphine, bien entendu, sans le prévenir; l'action calmante se produisit beaucoup plus lentement et d'une façon moins complète. Dans les observations IV et V, qui se rapportent l'une et l'autre à deux femmes affectées de péritonite bacillaire, le soulagement fut de même plus rapide et plus durable. La différence d'action est non moins sensible dans deux cas de coliques hépatiques et un cas de coliques néphrétiques; l'héroïne l'emporte par l'intensité, la rapidité et la durée de ses effets. Le malade de l'observation X (plaie pénétrante de l'abdomen) est frappé de la rapidité avec laquelle il est calmé, tandis qu'il se plaint de la lenteur d'action de la morphine. Enfin dans l'observation XIII (douleurs fulgurantes), cette dernière n'a jamais produit une atténuation des douleurs aussi complète, ni déterminé la sensation de bien-être qui se montrait après les injections d'héroïne.

De pareils résultats obtenus dans la pratique démontrent d'une façon assez manifeste la supériorité de

l'héroïne sur la morphine. Dans tous les cas où les deux médicaments ont été employés alternativement ou successivement chez les mêmes sujets, le premier a toujours eu des effets plus marqués, plus durables et surtout plus rapides.

Ces données ne sont cependant pas en harmonie avec les conclusions que M. Morel-Lavallée a exprimées dans son travail sur le traitement de la morphinomanie par l'héroïne. Tout en reconnaissant l'action analgésique de cette substance et en préconisant son usage dans le but d'éviter les dangers de l'intoxication chronique par la morphine, M. Morel-Lavallée la croit inférieure à cette dernière: « L'héroïne, dit-il, supprime bien la douleur, mais sans cette merveilleuse instantanéité qui est l'apanage de la morphine »; et ailleurs: « A la suite d'une piqûre d'héroïne, la douleur ne disparaît pas comme avec la main, ainsi qu'il arrive à la suite d'une injection de morphine, mais progressivement, lentement (relativement), à son insu. Si par exemple la douleur est assez faible ou le sujet assez courageux pour chercher une distraction (partie de cartes), c'est quand la partie sera finie, vingt ou trente minutes après, quand l'attention libérée de l'attrait du jeu va se reporter sur sa santé, spontanément ou sur une question de son adversaire, qu'il s'apercevra, et seulement à ce moment, qu'il ne souffre plus. »

Malgré l'opinion contraire de M. Morel-Lavallée, nous considérons l'héroïne comme étant douée d'un pouvoir analgésique supérieur à celui de la morphine. Cette manière de voir est celle de MM. Guinard et Artaud, celle du Dr Holtkamp et de quelques autres

cliniciens, tels que Tauszsch, J. Weiss, dont nous avons mentionné les recherches sur cette question.

Effets accidentels comparés de l'héroïne et de la morphine. — L'héroïne présente encore sur la morphine un autre avantage qui la rend peut-être plus précieuse encore que la rapidité, la durée et l'énergie de son action analgésique. Les plus grands reproches qu'on peut faire à l'alkaloïde de l'opium ne tiennent ni à un manque d'activité, ni à une inconstance des résultats en présence des phénomènes douloureux, car jusqu'à la découverte de l'héroïne, c'était bien le médicament le plus puissant et le plus sûr pour calmer les grandes souffrances, mais ils s'adressent surtout aux phénomènes secondaires désagréables pour les malades, qui se manifestent principalement sur le tube digestif et le cerveau. Il faut encore ajouter à cela la nécessité de l'élévation progressive des doses, quand l'usage en est continué pendant quelque temps et enfin la possibilité de la morphinomanie chez certains sujets.

On retrouve bien avec l'héroïne quelques phénomènes secondaires d'intoxication, mais ils sont en général peu marqués et d'une durée passagère.

La morphine occasionne des troubles variés sur les organes digestifs. Elle détermine assez souvent des nausées suivies parfois de vomissements, surtout à la suite de l'injection sous-cutanée, qui est son mode d'emploi le plus fréquent. Elle provoque encore une diminution ou une perte de l'appétit, probablement par paralysie des nerfs sensitifs de l'estomac, enfin elle entraîne assez fréquemment la constipation.

Ces inconvénients font défaut ou s'observent à un degré beaucoup plus faible avec la diacétyl-morphine. Nous avons vu qu'elle pouvait donner naissance à des nausées, mais elles sont rares. Les vomissements sont encore plus rares. Sur les dix-sept malades qui ont fait le sujet de cette étude, aucun ne s'en est plaint. Une seule malade affectée de péritonite tuberculeuse avait des vomissements quotidiens, mais ils existaient déjà avant le traitement par l'héroïne et, par conséquent, ne peuvent lui être attribués. Une autre femme atteinte de carcinome de l'estomac et soumise pendant deux mois et demi à l'usage du médicament absorbé par les voies digestives, n'a jamais, pendant tout ce temps, présenté le moindre vomissement.

La physiologie expérimentale nous donne l'explication de cette particularité. M. Guinard a montré que l'héroïne jouit de la propriété de paralyser le centre bulbaire nauséux. Une injection d'apomorphine faite à un chien préalablement héroïnisé ne produit pas le vomissement. Il est cependant à remarquer que le même phénomène s'observe avec la morphine même aux doses physiologiques et thérapeutiques. Néanmoins, il est incontestable que cet alcaloïde est tout d'abord un excitant du centre nauséux, mais il le paralyse secondairement après l'avoir excité. La preuve en est dans l'expérience suivante : une injection, à parties égales, de morphine et d'apomorphine détermine le vomissement. L'effet paralysant n'a pas encore eu le temps de se produire en pareil cas.

La diminution ou la perte de l'appétit n'a jamais été signalée à notre connaissance comme conséquence de

l'usage de la diacétyle-morphine prise, soit à l'intérieur, soit en injections sous-cutanées. Pour notre part, nous n'avons jamais eu l'occasion de l'observer. Nous devons noter tout particulièrement que le malade de l'observation XII, phthisique arrivé à la fin de la dernière période de sa maladie, n'a éprouvé aucune altération des fonctions digestives. C'est là un avantage bien précieux qui permet d'avoir recours à l'héroïne pour calmer les troubles de la respiration et les douleurs dans la tuberculose pulmonaire, et, en général, dans toutes les affections où il est nécessaire avant tout de veiller à l'intégrité des organes de la digestion. L'opium et la morphine présentent le grave inconvénient de couper l'appétit.

Nous avons déjà dit que l'héroïne pouvait parfois déterminer un peu de constipation, mais elle n'a rien de comparable au point de vue de la fréquence et de l'intensité à celle que détermine l'opium et la morphine.

La diacétyle-morphine paraît donc, en définitive, être dénuée de la plupart des effets fâcheux de la morphine et, en général, des préparations opiacées sur le tube digestif et ne semble pas présenter de véritables contre-indications provenant de l'estomac ou de l'intestin.

Un autre inconvénient de la morphine réside dans son action sur le cerveau. Elle produit d'abord une excitation de peu de durée, suivie bientôt de phénomènes d'inhibition. La tête devient lourde et un sommeil profond et accablant ne tarde pas à s'emparer du sujet. Au réveil, il persiste souvent de la céphalée et

un état d'obnubilation et de dépression des facultés intellectuelles, qui met ordinairement plusieurs heures à se dissiper. Ces manifestations diverses, d'ordre cérébral se rencontrent à des degrés variables suivant les individus ; elles sont très accentuées chez les animaux quand on force les doses.

Avec l'éther diacétique de la morphine, on ne constate pas des signes de dépression aussi intenses du côté des centres cérébraux, ni chez l'homme ni chez les animaux.

Nous avons déjà exposé en quelques mots le mode d'action de l'héroïne sur le système nerveux dans différentes espèces animales. Rappelons seulement ici les conclusions de la thèse de Saint-Martin sur ce point. Les effets déprimants de l'héroïne sur les centres cérébraux n'ont pas la valeur de ceux de la morphine. Le renforcement des doses, loin d'aboutir à une action sédative plus énergique détermine, au contraire, des phénomènes d'excitation sous la dépendance des centres bulbo-médullaires. L'héroïne ne peut être considérée comme un véritable hypnotique.

Les résultats de la clinique tendent à démontrer que chez l'homme, l'héroïne se comporte d'une façon à peu près analogue. Elle n'est certainement pas dépourvue de toute espèce d'action sur le cerveau, mais elle agit avec moins d'activité sur cet organe que la morphine et ne possède pas les mêmes propriétés hypnotiques.

Que nous apprend, en effet, l'expérience à ce sujet ? A la suite d'une piqûre d'héroïne ou de l'introduction dans l'organisme par toute autre voie d'une dose thé-

rapeutique de ce médicament, on n'observe pas le sommeil lourd et « pathologique » provoqué par la morphine, mais parfois une sensation de fatigue, d'engourdissement, suivie d'assoupissement ainsi que Mirlt, Strube, Turnauer en ont rapporté des exemples. On ne constate pas non plus cet état d'abrutissement, de prostration, de malaises variés, susceptible de persister pendant plusieurs heures, mais simplement un peu de vertige, de céphalée, de brouillard devant les yeux d'une durée passagère ; et encore ces manifestations, sans contredit d'ordre cérébral, sont inconstantes et disparaissent en général assez rapidement avec l'usage du médicament, par le fait d'une accoutumance des cellules nerveuses.

Cependant M. Morel-Lavallée, dans son travail auquel il a déjà été fait allusion, considère l'héroïne avant tout comme un médicament hypnogène, bien supérieur à ce point de vue à la morphine. Déjà avec 5 milligrammes ingérés par la bouche dans la bronchite quinteuse, la somnolence survient avec la cessation des spasmes.

Les faits, sur lesquels cet auteur s'est appuyé pour émettre cette opinion, nous paraissent passibles d'une objection sérieuse. Ses malades, d'ailleurs peu nombreux, étaient tous des morphinomanes, ils ne pouvaient en conséquence servir à l'étude comparée des deux substances. L'accoutumance à la morphine est un facteur dont il est nécessaire de tenir compte en pareil cas. On sait que chez les sujets chroniquement intoxiqués par cet alcaloïde, l'absence de sommeil est la règle, à mesure que les piqûres se répètent. Rien

d'étonnant, dans ces conditions, que la somnolence négligeable avec la morphine fût appréciable avec l'héroïne, même à des doses moins élevées. Pour tirer une conclusion, il nous semble nécessaire de s'adresser à des individus n'ayant l'habitude d'user ni de l'un ni de l'autre des deux médicaments.

La diacétyle-morphine n'est pas complètement dépourvue de propriétés hypnotiques, mais elles n'ont pas la valeur de celles de la morphine. La somnolence doit être considérée comme un phénomène du même ordre que les vertiges, les éblouissements et les autres manifestations fugaces qui se montrent quelquefois. Par contre, elle favorise indirectement la production du sommeil par son action sédative sur les troubles de la respiration et les douleurs. C'est l'impression qui se dégage de l'étude des faits. Par exemple, M. Bougrier dans sa thèse rapporte les observations de plusieurs malades qui, en proie à une insomnie persistante, ont pu reposer tranquillement la nuit, sous l'influence de l'héroïne, mais ce résultat paraît devoir être attribué principalement à la cessation des accès de dyspnée et de toux. Nous ferons la même remarque à propos des observations que nous avons citées dans ce travail ; c'est en faisant disparaître les douleurs que le médicament favorisait le sommeil.

Cette opinion est entièrement conforme à celle des premiers observateurs qui ont étudié l'éther diacétique de la morphine en clinique. Beketoff admet que l'héroïne a une action favorable sur le sommeil quand l'insomnie dépend de troubles respiratoires, tandis qu'elle est peu efficace dans les autres insomnies, en

particulier dans l'insomnie par excitation psychique. Floret ne lui attribue pas non plus une grande valeur à ce point de vue. Strube la considère comme moins narcotique que la morphine et Von Méring dans les *Annales de Merk*, est du même avis. C'est également l'opinion que M. Guinard a exprimée au Congrès international des Sciences médicales (1900). Nous devons cependant faire une réserve à propos de celle du D^r Runkel de Bonn. D'après lui, l'action hypnotique de l'héroïne serait tout à fait prédominante chez les enfants en bas âge. Nous n'avons pas d'expérience à ce sujet, ce que nous venons de dire s'applique à l'adulte.

L'héroïne ne présente donc pas la fâcheuse propriété de déterminer le sommeil lourd et accablant de la morphine. Elle n'a pas non plus l'inconvénient de laisser à sa suite des malaises nerveux persistant quelquefois pendant plusieurs jours. Nous signalons à l'appui de cette affirmation, les observations VI, VII et X. Les trois malades dont il est question, ont fait personnellement l'expérience des deux médicaments. L'héroïne s'est montrée plus active à calmer leurs souffrances, et elle n'a pas produit cet état si pénible de prostration, d'abattement, d'obnubilation qu'ils ressentaient après les injections de morphine.

Tous ces inconvénients de la morphine sont dus à ses électivités sur les centres cérébraux. L'héroïne agit donc sur eux avec moins d'activité. Elle ne donne pas naissance à l'état d'excitation psychique qui précède les phénomènes de dépression ou cela est exceptionnel. C'est d'ailleurs l'opinion de M. Morel-Lavallée.

« L'héroïne, dit-il, touche au minimum la sphère psychique, elle ne produit pas l'exaltation des fonctions cérébrales, ni l'oubli des ennuis dans une ivresse qui isole du monde, ni la joie de vivre. Elle est dépourvue de l'ensemble des sensations agréables qui suivent immédiatement la piqure de morphine, et incitent les malades à y recourir par plaisir une fois guéris ».

La comparaison que nous venons d'établir entre la morphine et son éther diacétique, est tout à fait en faveur de ce dernier. L'héroïne tout d'abord possède une action analgésique plus puissante, plus durable et plus rapide, ensuite elle ne présente pas les mêmes inconvénients sur les organes digestifs et sur les centres cérébraux. Elle nous paraît, conformément à l'opinion de MM. Artaud et Guinard, devoir remplacer la morphine avec avantage comme remède palliatif de la douleur.

Accoutumance et Intoxication chronique. — On ne peut faire un parallèle complet entre la morphine et l'héroïne, sans envisager la question de l'accoutumance. On entend par là, cette tolérance, acquise sous l'influence de l'habitude, qui oblige à une élévation progressive des doses, pour continuer à obtenir des effets thérapeutiques, dès que l'usage du médicament est continué pendant un certain temps. La morphine, sous forme d'injections sous-cutanées, est la substance médicamenteuse qui présente au plus haut degré ce phénomène. C'est là non seulement un inconvénient, mais un danger, car elle conduit certains sujets à la morphinomanie. L'accoutumance est peu à craindre dans les affections

douloureuses, aiguës et passagères, mais elle est malheureusement à redouter dans les affections chroniques, comme les névralgies, les névrites, le cancer à une période relativement peu avancée de son évolution. C'est pour cela que le médecin doit en pareil cas user de la morphine avec prudence.

Nous ne possédons pas les éléments nécessaires pour nous prononcer d'une façon absolue sur ce point, mais tout nous porte à croire que le phénomène de l'accoutumance n'existe pas avec l'héroïne ou au moins n'existe que d'une façon très atténuée. Ainsi le malade de l'observation III atteint d'une névrite alcoolique, fut soumis pendant plusieurs semaines aux injections d'héroïne et éprouva constamment les mêmes effets sédatifs, sans qu'on ait été obligé d'élever la dose de 5 milligrammes par piqûre. On peut faire les mêmes constatations dans les observations XIII et XIV, quoique la durée du traitement ait été moins longue. Il n'existe pas davantage de signes d'accoutumance chez la femme affectée d'un cancer de l'estomac qui pendant plus de deux mois et demi prit des tablettes d'héroïne par la bouche.

Floret, Strube, Bougrier n'ont pas observé d'accoutumance. Pour Beketoff, elle ne se produit qu'après un temps assez long, au bout d'un mois l'héroïne présente toujours la même efficacité.

Le Dr Stadelmann, médecin chef de l'hôpital Urban à Berlin, qui a dirigé spécialement ses recherches sur ce point, s'exprime ainsi : « La dose la plus petite reconnue efficace, 3 milligrammes au début, peut être maintenue pendant un temps relativement long, des

semaines entières dans quelques cas, et ce n'est qu'après des périodes de temps plus longues, que les doses doivent être augmentées. L'augmentation qui se montra nécessaire fut très lente et très insignifiante : aussi avons-nous la conviction que les malades s'habituent moins rapidement à l'héroïne qu'à la morphine. »

En admettant même qu'à la longue, on soit contraint d'élever les doses, rien n'empêcherait, pour parer à cet inconvénient, de substituer la morphine à l'héroïne, au moins pendant un certain temps, quitte à revenir à cette dernière, si cela est nécessaire. C'est l'opinion exprimée par M. Stadelmann : « Après avoir administré l'héroïne pendant un certain temps, dit-il, on peut très bien lui substituer la morphine, mais alors les doses de morphine seront inférieures à celles qu'il eût fallu prescrire si la morphine avait été donnée dès le début. Du moins sommes-nous convaincus que, si on avait donné aux malades de la morphine au lieu d'héroïne, nous aurions été obligés d'en donner des doses de beaucoup plus élevées. »

L'accoutumance paraît donc en réalité peu marquée et à peu près négligeable, sauf peut être dans les affections douloureuses de très longue durée. Sur ce point, l'héroïne présente encore une supériorité incontestable sur la morphine.

Cette particularité est sans contredit des plus remarquables, si on la rapproche de ce que nous avons dit au sujet des phénomènes d'intoxication. Les inconvénients attachés au médicament, les vertiges, la céphalée et les autres manifestations sur les centres nerveux s'atténuent et disparaissent rapidement par l'usage ; au con-

traire, l'effet thérapeutique, la suppression de la douleur, persiste longtemps sans s'émousser.

L'absence d'euphorie psychique, bien étudiée par M. Morel-Lavallée, jointe au faible degré d'accoutumance, sont une garantie contre l'héroïnisme chronique. Les malades ne rechercheront pas avec l'héroïne les sensations agréables de la morphine, puisqu'elle ne les produit pas, par suite de son action atténuée sur les centres cérébraux, et si, par exception, quelques-uns étaient tentés de le faire, il est à croire qu'on ne verrait pas cette augmentation continue et progressive des doses, qui est la conséquence de l'accoutumance et constitue le grand danger de la morphinomanie. D'ailleurs l'expérimentation sur les animaux a montré que l'intoxication chronique par l'héroïne est loin de déterminer les symptômes graves de l'intoxication par la morphine. M. Guinard a soumis pendant environ une année trois chiens à des doses quotidiennes et progressives d'héroïne, sans qu'il survint des altérations un peu importante de leur état général.

VIII

TRAITEMENT DE LA MORPHINOMANIE PAR L'HÉROÏNE.

Non seulement l'héroïne ne présente pas les dangers de la morphine, sous le rapport de l'intoxication chronique, mais elle paraît capable de rendre des services très appréciables dans le traitement de la morphinomanie. Les observations, quoique peu nombreuses, sont assez concluantes pour fixer l'attention sur cette nouvelle indication du médicament.

Depuis longtemps, on a essayé, dans le but d'éviter les inconvénients de la cessation de la morphine chez les sujets chroniquement intoxiqués, de la remplacer par d'autres substances, dont la suppression se fait avec moins de difficultés. Une fois cette substitution opérée, on supprime le succédané et on obtient la guérison. Pour cela, on a eu recours à l'alcool et à la cocaïne, mais on est arrivé seulement à ajouter une seconde intoxication à la première. On s'est également adressé à d'autres dérivés de l'opium, tels que la codéine, l'extrait thébaïque, le laudanum, qui n'ont pas donné les résultats attendus. Ces substances, dit M. Sollier (*Sem. médic.*, 1894, n° 19), sont totalement impuissantes, quand on fait de la suppression

rapide et inutiles, quand on procède à la démorphinisation lente.

Avec l'héroïne, la méthode substitutive paraît devoir être remise en honneur. Le D^r Eulenburg a eu le premier l'idée d'en faire l'application chez deux morphinomanes ; cette tentative donna de bons résultats. Après lui, le D^r Kandel de Cornimont a publié l'observation d'un homme de trente-deux ans, à la fois morphinomane et cocaïnomane, qui fut guéri par les injections d'héroïne sans éprouver les angoisses de la suppression de la morphine. Enfin, M. Morel-Lavallée, dans la *Revue de médecine* a fait sur ce sujet une étude spéciale, d'après ses observations, se rapportant à des petits morphinomanes. L'héroïne lui a toujours paru suppléer au besoin de morphine et faire cesser l'état d'énervement et d'angoisse provoqué par la suppression du poison habituel, mais sans produire l'euphorie de ce dernier. Les malades consentent facilement à l'abaissement progressif des doses et ne s'aperçoivent, pour ainsi dire pas de la substitution. Cette méthode a l'avantage de supprimer d'un seul coup la morphine sans danger, ensuite de diminuer la quantité de poison introduite dans l'organisme, puisqu'il n'est pas nécessaire de donner une dose d'héroïne correspondant à la dose de morphine prise par le malade, suivant la remarque faite par M. Morel-Lavallée.

IX

DOSES

A plusieurs reprises, particulièrement au chapitre qui traite des accidents, nous avons parlé incidemment de la question des doses, nous croyons utile d'ajouter quelques mots à ce sujet avant de terminer cette étude.

La diacétyle-morphine possède une toxicité supérieure à celle de la morphine. M. Guinard a déterminé son équivalent toxique chez quelques animaux. En injection intra-veineuse, il est quinze fois environ supérieur à celui de la morphine chez le lapin (40 milligrammes d'héroïne contre 585 milligrammes de morphine) et chez le chien cinq fois et demie. La différence est moins grande en injections hypodermiques, mais le pouvoir toxique de l'éther diacétique reste toujours plus élevé.

Il est bien évident que chez l'homme on ne peut déterminer l'équivalent toxique mais, d'après les observations cliniques, il paraît être plus élevé que celui de la morphine. Cependant, il n'existe pas certainement une différence aussi considérable et il n'y a pas lieu d'être effrayé de l'écart énorme qu'on observe chez le lapin. La plupart des auteurs estiment, avec MM. Guinard et Morel-Lavallée, qu'il est environ le

double de celui de la morphine ; l'héroïne, en conséquence, doit être employée à des doses moitié moindres.

Par la méthode hypodermique, on administre le plus souvent 1 centigramme de morphine par injection ; il suffit donc de 5 milligrammes d'héroïne dans les mêmes conditions. Avec cette dose, on obtient généralement les effets calmants recherchés ; il est donc inutile de la dépasser, au moins pour commencer. Si l'on est en présence de crises douloureuses très intenses, ou si le sujet, habitué au médicament, se montre peu sensible, on peut, sans inconvénients, aller jusqu'à 1 centigramme, mais il nous paraît imprudent d'user d'une dose supérieure.

MM. Bougrier, Floret, J. Weiss, etc., prescrivent en général, par la bouche, 5 milligrammes à la fois. Eulenburg recommande de commencer les injections sous-cutanées par des doses inférieures à 1 centigramme et de ne dépasser cette dernière que d'une façon tout à fait exceptionnelle.

Comme pour la morphine, les injections peuvent être renouvelées plusieurs fois par jour, suivant les besoins, mais on ne devra jamais aller au delà de 2 cm. 1/2 à 3 centigrammes qui représentent la dose maxima.

CONCLUSIONS

I. La diacétyle-morphine n'est en réalité qu'une morphine dont les électivités sur les centres nerveux sont modifiées. Elle agit moins énergiquement sur le cerveau, mais plus fortement sur les centres bulbo-médullaires que la morphine. Pharmacodynamiquement, toutes ses manifestations ne sont que la reproduction ou la simple modification de propriétés qu'on peut retrouver dans la morphine.

II. Elle possède une valeur de premier ordre comme médicament analgésique par la sûreté, l'intensité, la rapidité et la durée de son action sur le phénomène de la douleur.

III. Chez quelques sujets, elle détermine des troubles d'intoxication consistant en céphalée, vertiges, éblouissements, brouillards devant les yeux, sensation de lassitude et d'anéantissement, nausées, suivies rarement de vomissements.

Ces troubles d'origine nerveuse se présentent avec les caractères suivants :

a) Ils sont inconstants. Chez bien des sujets, ils manquent totalement ;

b) Ils sont en général d'une durée passagère et ne se prolongent ordinairement pas plus de trois quarts d'heure à une heure, et cessent bien avant les effets analgésiques du médicament. Exceptionnellement, ils persistent plus longtemps;

c) Ils sont surtout marqués à la suite de la première injection, puis s'atténuent aux suivantes pour disparaître le plus souvent à la troisième ou à la quatrième. Il se fait une sorte d'accoutumance de l'organisme;

d) Avec les doses de 5 milligrammes à 1 centigramme par injection, ils ne revêtent pas des allures inquiétantes. Chez certains sujets, ils sont à peine marqués.

e) Ils peuvent s'observer avec les mêmes caractères à la suite de l'absorption par la bouche, comme à la suite des injections sous-cutanées.

IV. La diacétyl-morphine ne détermine pas de troubles des organes de la digestion, pas de perte d'appétit. On a noté cependant un peu de constipation.

Elle n'entraîne également aucun trouble du côté du cœur et de la circulation.

V. L'action calmante de l'héroïne sur la douleur s'est montrée constamment supérieure à celle de la morphine chez les malades qui ont fait usage des deux médicaments. Ses effets ont été à la fois plus marqués, plus rapides et plus durables.

VI. La diacétyl-morphine paraît dénuée de la plupart des inconvénients de la morphine sur les organes digestifs, tels que vomissements, perte de l'appétit. La constipation qu'elle détermine est moins intense que

celle de la morphine et des préparations opiacées. Elle ne semble pas présenter de véritables contre-indications provenant de l'estomac ou de l'intestin.

VII. Elle ne provoque pas les mêmes effets que la morphine sur les centres cérébraux. Avec elle, pas d'excitation psychique, pas de phénomènes de dépression des facultés intellectuelles, pas d'état d'obnubilation et de prostration, comme cela s'observe assez fréquemment à la suite des injections de morphine. Son action sur les centres cérébraux est moins intense que celle de la morphine.

Elle ne possède pas non plus les propriétés hypnotiques de cette dernière et ne provoque pas comme elle un sommeil lourd et pathologique.

VIII. De l'avis de la plupart des auteurs, en particulier du Dr Stadelmann, qui s'est occupé spécialement de cette question, l'accoutumance est à peu près négligeable avec l'héroïne, sauf dans les cas où l'on en fait usage pendant un temps très long. Elle n'est jamais aussi accentuée qu'avec la morphine.

L'absence d'accoutumance, jointe à l'absence d'euphorie est une garantie contre l'héroïnisme chronique.

IX. D'après certains auteurs, l'héroïne peut rendre de très grands services dans le traitement de l'intoxication chronique par la morphine.

X. La dose habituelle est de 5 milligrammes par injection, 1 centigramme au maximum. On peut la répéter plusieurs fois dans les vingt-quatre heures,

sans jamais dépasser 2 cm. 1/2 à 3 centigrammes.

D'une façon générale, les doses sont moitié moindres que celles de morphine.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
H. SOULIER.

Vu :

LE DOYEN,
LORTET.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 21 mai 1901.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
G. COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

- ARTAUD, Quelques observations cliniques sur l'emploi de l'éther diacétique de la morphine dans le traitement de la douleur (*Lyon médical*, n° 10 et 11, mars 1901).
- BARDET, *Bulletin général de thérapeutique*, octobre 1899, p. 582.
- BEHAL, *Traité de chimie organique*, t. II, p. 383, 1897.
- BERKETOFF, *Klinis. therapeut. Wochens.*, 1899, n° 14, Vienne.
- BOLOGNENSI, Revue générale sur les nouveaux remèdes, (*Bulletin général de thérapeutique*, p. 536, octobre 1899).
- BOUGRIER, *Etude chimique, physiologique et clinique sur l'héroïne* (th., Paris, 1899).
- Etude clinique sur l'héroïne (*Journal de médecine interne*, décembre 1899, n° 23).
- BRUNNER, Neue Reaktionen zum Nachweis von Alcaloiden (*Schweiz. Wochens. Chim. Pharm.*, 1898).
- CARBONELLY SOLES, *Archiv de Gin., Obstr. y Pediatr.*, n° 13, 1899.
- Clinical Excerpts*, Volume III, n° 2, Hypochlorid von Heran, p. 34).
- DRESER, 1° Pharmacologisches über einige Morphinderivate (*Therapeutische Monatshefte*, septembre 1898, p. 509).
- 2° Ueber die Wirkung einiger Derivate des Morphines auf die Athmung (*Archiv für die Physiologie*, Bd. LXXII, 1898).
- 3° Bemerkungen zu dem Aufsatz professor Harnack's : Ueber die Giftigkeit des Heroins (*Munchener medicinische Wochenschrift*, 25 juillet 1899, n° 30).

EULENBURG, Ueber subcutanen Injectionen von Heroinum (*Deutsche medicinische Wochenschrift*, mars 1899, n° 12).

CL. FERREIRA, De l'emploi clinique du chlorhydrate d'héroïne (*Bulletin général de thérapeutique*, octobre 1899, p. 582).

FILHENE, *Archiv für exp. Path.*, Bd. X und XI.

FLORET, 1. Klinische Versuche über die Wirkung und Adwendung des Heroins (*Therapeut. Monatsh.*, p. 512, septembre 1898).

— 2. Werteres über Heroin (*Id.*, p. 327, juin 1899).

ALB. FRAENKEL, Ueber Morphinderivate in ihrer Bedeutung als Hustenmittel (*Münchener medicinische Wochens.*, novembre 1899, n° 46).

PULTON, *New-York medic. Journal*, 30 décembre 1900.

GEPPERT, *Zeitschrift für klinisch. Medicin.*, Bd XV.

GÉRAUDEL, Voir Paulesco.

GOLDMAN, *Allg. med. central Zeitung*, 1899, n° 33.

GRIMAU, *Chimie organique*.

GUINARD, 1° Recherches expérimentales sur l'éther diacétique de la morphine (*Journal de physiologie et de pathologie général*, septembre 1898).

— 2° Détermination du pouvoir toxique de l'éther diacétique de la morphine (Communication à la Société de Biologie, juillet 1899).

— 3° Sur quelques effets pharmacodynamiques de l'éther diacétique de la morphine (Société de biologie 1899).

— 4° Communication au Congrès international de Sciences médicales, 1900.

— 5° La diacétyle-morphine comme modificateur du système nerveux (*Gazette hebdom. de Méd. et de Chirurg.*, 18 octobre 1900, n° 83).

— 6° Étude expérimentale de Pharmacodynamie comparée sur la morphine et l'apomorphine (thèse, Lyon, 1898).

E. HARNACK, 1° Ueber Giftigkeit des Heroins (Diacetylmorphism) (*Münchener medicinische Wochenschrift*, juillet 1899, n° 27).

- E. HARNACK, 2^o Antwort auf die Bemerkungen Prof. Drese's zu meinem Aufsatz : Ueber die Giftigkeit des Heroins (*Münch. medic. Wochens.*, août 1899, n^o 31).
- VIL HEINZ, Die grössre der Athmung unter dem Einfluss einiger wichtiger Arzneistoffe (*Dissertation aus dem Pharmacolog. Inst. der Universität, Bonn*, 1899).
- HOLTKAMP, *Therapeutische Beiträge der deutschen medic. Wochens.*, n^o 4, avril 1899.
- HOLTKUNYI, *Deutsch. medic. Wochens.*, n^o 16, 1899.
- IMPENS, Action de la morphine et de quelques-uns de ses dérivés sur la respiration (*Journal médical de Bruxelles*, n^o 16, 19 avril 1900).
- KUNDEL, Un cas de démorphinisation par l'héroïne (*Bulletin général de Thérapeutique*, juillet 1900).
- WIL. KLINK, Grosse Heroindosen ohne Intoxicationerscheinungen (*Münch. medic. Wochens.*, octobre 1899, n^o 42).
- LANDOIS, *Traité de physiologie*.
- LEO, Ueber den therapeutischen Werth des Heroins (*Deutsch. medic. Woch.*, 23 mars 1899, n^o 12.).
- MANQUAT, Note sur l'emploi de l'héroïne. (*Bullet. génér. de therap.*, nov. 1899.)
- MEDEA, *Morgani*, n^o 6, 1899.
- MIRLT, Mittheilungen über therapeutische Versuche mit Heroin (*Wiener klinische Rundschau*, n^o 25, 1899).
- MOREL-LAVALLÉE, la Morphine remplacée par l'héroïne (*Revue de Médecine*, 1900, p. 872 et 977.)
- MORRIS-MANGES, *New-York medic. Journal*, 26 nov. 1898.
- OSSOVETSKY, *les nouveaux Dérivés de la morphine : héroïne, péronine, dionine* (thèse, Paris, juillet 1900.)
- PAULESCO ET GERAUDEL, Recherches expérimentales sur l'éther diacétique de la morphine (*Journal de Médecine interne*, mars 1899).
- PAULESCO, Action de l'héroïne sur la respiration (*Journal de Médecine interne*, 15 décembre 1899.)
- POLLACK, *Wien. klinisch. Wochens.*, 3 novembre 1900.
- ROSIN, *Therapie der Gegenwart*, 1899, n^o 6, p. 248.

- RUNKEL, *Gazette hebdom. de Méd. et de Chirür.*, 5 août 1900, n° 62.
- SAINT-MARTIN, *Etude expérimentale de pharmacodynamie sur l'éther diacétique de la morphine* (thèse, Lyon, janvier 1900.)
- SANTESSON, 1° Einige Versuche über die Athmungswerkung des Heroins (*Münch. medicin. Wochens.*, 17 octobre 1899, n° 42).
- 2° Noch einmal die Athmungswirkungs des Heroins (*Id.*, 29 décembre 1899, n° 52).
- 3° *Id.*, 26 décembre 1900.
- SCHRODER, *Archiv für experim. Path. und Pharm.*, 1896.
- M. SOULIER, *Contribution à l'étude pharmacodynamique du chlorhydrate d'éthyl-morphine (dionine); son emploi en thérapeutique oculaire* (thèse, Lyon, déc. 1900).
- STOLNCHOW, *Zeitschrift für Physiolog., Chem.*, Bd. VIII.
- STRUBE, *Berliner klinische Wochenschrift*, 1899, n° 45.
- TAUSZCH, *Orvosi Hetilap*, n° 50, 1898.
- TURNAUER, Ueber Heroin Wirkung (*Wien. med. Press.*, 1899, n° 12).
- VON MERING, *Annales de Merck*, 1898 et 1899.
- WAINCIER, *Wratch*, 1899.
- J. WEISS, *Heilkunde*, 1898.
- WESEMBERG, Zür chemischen Kenntniss des Heroins (*Pharm. Zeitung*, 1898, n° 96.)
- WINTERNITZ, Ueber Wirkung einiger Morphinderivate auf die Athmung des Menschen (*Therapeut. Monatsheft.*, septembre 1899).
- WIESNER, *Deutsche Aerzte Zeitung*, 1900.
-

TABLE

INTRODUCTION	5
I. — Etude sur la diacétyle-morphine	9
II. — Action de l'héroïne sur le système nerveux. — Ses électivités comparées à celles de la morphine et de l'apomorphine	19
III. — Essai de la diacétyle-morphine en clinique comme médicament analgésique.	30
IV. — Observations	35
V. — Action analgésique de l'héroïne	54
VI. — Accidents et troubles fonctionnels produits par l'hé- roïne	59
VII. — Etude comparée entre l'héroïne et la morphine. .	65
VIII. — Traitement de la morphinomanie par l'héroïne. .	79
IX. — Doses.	81
CONCLUSIONS	83
BIBLIOGRAPHIE.	87

